

Université de Montréal

La prise de médicaments antiasthmatiques pendant la grossesse et le risque de diabète gestationnel

par
Véronique Baribeau

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté de Pharmacie
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en sciences pharmaceutiques
option médicament et santé des populations

1 mai, 2016

© Véronique Baribeau, 2016

Résumé

L'asthme est une maladie respiratoire chronique fréquente pendant la grossesse avec une prévalence de 8 %. Il a été démontré que l'asthme maternel augmente le risque de diabète gestationnel (DG), mais il y a peu d'évidences sur l'impact des médicaments antiasthmatiques d'entretien sur le risque de cette complication de grossesse. Un projet de recherche a été développé afin d'évaluer si le risque de DG est associé à la dose de corticostéroïdes inhalés (CSI) ou l'utilisation de β 2-agonistes à longue durée d'action (BALA) chez les femmes enceintes asthmatiques. Pour ce faire, nous avons utilisé un devis cas-témoins niché dans une cohorte de grossesses de femmes asthmatiques qui ont accouché entre 1998 et 2010 reconstruite à partir de deux banques de données administratives de la province de Québec (Canada) : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ECHO) et Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Le DG était défini par au moins un diagnostic de diabète gestationnel ou mellitus ou une ordonnance remplie d'un médicament antidiabétique après la 20^e semaine de grossesse. Chaque cas était apparié à 30 témoins selon l'année calendrier et l'âge gestationnel. Des modèles d'équations d'estimation généralisées ont été utilisés pour estimer les rapports de cotes (aOR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) de DG ajustés pour la sévérité et la maîtrise de l'asthme et d'autres facteurs de risque de DG. L'association entre le DG et la dose de CSI a été estimée parmi les femmes non exposées aux BALA tandis que l'association avec les BALA a été estimée parmi les femmes exposées aux CSI à la date de survenue de l'issue pour les cas et à la date de sélection pour les témoins. Dans la cohorte de 12 587 grossesses de femmes asthmatiques, 1001 cas de DG (8 %) ont été identifiés. Nous n'avons observé aucun risque accru de DG avec une augmentation des doses de CSI parmi les non-utilisatrices de BALA avec des aOR (IC 95 %) de 0,95 (0,74-1,23) pour

les faibles doses (<251 µg en équivalence de fluticasone), 1,14 (0,80-1,64) pour les moyennes doses (251 à 500 µg) et 1,13 (0,71-1,81) pour les hautes doses (>500 µg) de CSI. De plus, le risque de DG n'était pas plus élevé quand un BALA était ajouté à un CSI (aOR=0,99; IC 95 % : 0,69-1,44). Nos résultats ajoutent de l'évidence concernant l'innocuité des BALA et des doses de CSI pendant la grossesse, mais de plus amples études sont nécessaires pour examiner les associations potentielles entre les plus hautes doses de CSI et le risque de DG.

Mots-clés : Asthme, Diabète gestationnel, Grossesse, Médicaments antiasthmatiques.

Abstract

Asthma is a chronic respiratory disease that is frequent in pregnancy with a prevalence of 8%. Maternal asthma is known to increase the risk of gestational diabetes (GD), but the evidence is scarce regarding the impact of asthma controller medications on the risk of this pregnancy complication. A research study was developed to evaluate whether the risk of GD is associated with the dose of inhaled corticosteroids (ICS) or the use of long-acting β 2-agonists (LABA) in pregnant women with asthma. To achieve our goals, we used a case-control design nested within a cohort of pregnancies from asthmatic women who delivered between 1998 and 2010 reconstructed from the linkage of two administrative databases from the province of Québec (Canada): *Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière* (MED-ECHO) and *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ). GD was defined as at least one recorded diagnosis of gestational or chronic diabetes or a prescription for an antidiabetic medication filled after week 20 of gestation. Each case was matched to 30 controls according to calendar year and gestational age. Generalized estimating equation models were used to estimate odds ratios (aOR) and 95% confidence interval (95% CI) of GD adjusted for asthma severity and control and other risk factors of GD. The association between GD and ICS doses was estimated among women unexposed to LABA, while the association with LABA was estimated among women exposed to ICS at the date of the outcome for cases and the date of selection for controls. The cohort included 12 587 pregnancies from asthmatic woman and 1001 cases of GD (8.0%) were identified. The risk of GD showed no trend towards a higher risk with increasing dose of ICS among non-users of LABA with aOR (95% CI) of 0.95 (0.74 to 1.23) for low doses (<251 μ g in fluticasone propionate equivalents), 1.14 (0.80 to 1.64) for medium doses (251 to 500 μ g), and 1.13 (0.71 to 1.81) for high doses (>500 μ g) of ICS.

Moreover, the risk did not increase when LABA was added to an ICS (aOR=0.99; 95% CI: 0.69 to 1.44). Our results provide further evidence for the safety of LABA and ICS doses during pregnancy, but more studies are needed to examine the potential association between higher ICS doses and the risk of GD.

Keywords : Asthma, Gestational diabetes, Pregnancy, Asthma controller medications.

Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iv
Table des matières	vi
Liste des tableaux	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	xii
CHAPITRE 1 : Introduction.....	1
CHAPITRE 2 : Revue de la littérature scientifique	4
2.1 Épidémiologie et physiopathologie de l'asthme	4
2.1.1 Définition	4
2.1.2 Prévalence	4
2.1.3 Mécanisme d'action	5
2.1.4 Manifestations.....	7
2.1.5 Sévérité.....	8
2.1.6 Maîtrise.....	9
2.2 Pharmacothérapie de l'asthme	12
2.2.1 Médicaments d'entretien.....	12
2.2.2 Médicaments de secours	16
2.3 L'asthme pendant la grossesse.....	17
2.3.1 Recommandations de traitement	18
2.3.2 Interaction entre la grossesse et l'asthme.....	20
2.4 Diabète gestationnel.....	22
2.4.1 Prévalence et définition.....	22
2.4.2 Facteurs de risque.....	23
2.4.3 Traitement.....	24
2.4.4 Complications.....	26
2.5 Impact de l'asthme sur le risque de diabète gestationnel.....	29
2.5.1 Mécanisme d'action	29
2.5.2 Études.....	30
2.6 Impact de la sévérité et de la maîtrise de l'asthme sur le risque de diabète gestationnel.....	33
2.6.1 Sévérité de l'asthme.....	33
2.6.2 Maîtrise de l'asthme	35
2.7 Impact des médicaments antiasthmiques sur le risque de diabète gestationnel	43
2.7.1 Corticostéroïdes inhalés	43
2.7.2 β2-agonistes à longue durée d'action.....	45
CHAPITRE 3 : Objectifs	50
3.1 Objectifs principaux spécifiques	50
3.2 Objectif secondaire.....	50
CHAPITRE 4 : Méthodologie	51

4.1	Source de données	51
4.1.1	Banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec	51
4.1.2	Banque de données Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière	53
4.1.3	Banque de données d'asthme et de grossesse du Québec	54
4.2	Devis de l'étude	55
4.3	Définition du diabète gestationnel	58
4.4	Sélection des cas et des témoins	58
4.5	Définition de l'exposition aux médicaments antiasthmatiques	59
4.6	Variables potentiellement confondantes	67
4.9	Analyses statistiques	71
4.9	Diagnostics et médicaments utilisés pour définir les différentes conditions médicales	72
CHAPITRE 5 : Résultats		81
5.1	Article	82
5.2	Résultats supplémentaires	106
CHAPITRE 6 : Discussion		113
6.1	Comparaison avec les études antérieures	114
6.1.1	Effet de l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pendant la grossesse sur le risque de diabète gestationnel	114
6.1.2	Effet de l'utilisation de β 2-agonistes à longue action pendant la grossesse sur le risque de diabète gestationnel	115
6.2	Forces méthodologiques	115
6.3	Limites méthodologiques	119
6.4	Implications cliniques	121
6.5	Perspectives futures	122
6.6	Conclusion	122
Bibliographie		124

Liste des tableaux

<u>TABEAU 1 : RÉSUMÉ DU MÉCANISME D’ACTION DE L’ASTHME ALLERGIQUE³⁰</u>	7
<u>TABEAU 2 : DÉTERMINATION DE LA SÉVÉRITÉ D’UNE EXACERBATION³</u>	8
<u>TABEAU 3 : ÉVALUATION DE LA SEVERITE DE L’ASTHME — LIGNES DIRECTRICES INTERNATIONALES GINA, 2015³</u>	9
<u>TABEAU 4 : ÉVALUATION DE LA SEVERITE DE L’ASTHME — LIGNES DIRECTRICES DU GROUPE CANADIEN DE CONSENSUS SUR L’ASTHME, 1999²⁴</u>	9
<u>TABEAU 5 : ÉVALUATION DE LA MAÎTRISE DES SYMPTÔMES DE L’ASTHME — LIGNES DIRECTRICES INTERNATIONALES GINA, 2015³</u>	10
<u>TABEAU 6 : FACTEURS DE RISQUE POUR LES COMPLICATIONS DE L’ASTHME — LIGNES DIRECTRICES INTERNATIONALES GINA, 2015³</u>	11
<u>TABEAU 7 : ÉVALUATION DE LA MAITRISE DE L’ASTHME — LIGNES DIRECTRICES DU GROUPE CANADIEN DE CONSENSUS SUR L’ASTHME, 2010³²</u>	11
<u>TABEAU 8 : COMPARAISON DES DOSES DE CORTICOSTÉROÏDES INHALES CHEZ LES PATIENTS AGES DE 12 ANS ET PLUS - LIGNES DIRECTRICES DU GROUPE CANADIEN DE CONSENSUS SUR L’ASTHME, 2012³³</u>	13
<u>TABEAU 9 : GESTION DE L’ASTHME — LIGNES DIRECTRICES INTERNATIONALES GINA, 2015³</u>	16
<u>TABEAU 10 : MÉDICAMENTS REQUIS POUR LE TRAITEMENT DE L’ASTHME PENDANT LA GROSSESSE SELON LA SÉVÉRITÉ DE L’ASTHME — LIGNES DIRECTRICES AMÉRICAINES NAEPP, 2004²</u>	19
<u>TABEAU 11 : CLASSIFICATION DE LA SEVERITE PENDANT LA GROSSESSE : PARAMETRES CLINIQUES AVANT LE TRAITEMENT OU UNE MAITRISE ADEQUATE — LIGNES DIRECTRICES AMERICAINES NAEPP, 2004²</u>	20
<u>TABEAU 12 : NIVEAUX GLYCEMIQUES CONSIDERES POUR LE DIAGNOSTIC DU DIABETE GESTATIONNEL SELON LES DIFFERENTES LIGNES DIRECTRICES⁴⁸</u>	23
<u>TABEAU 13 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES ÉVALUANT LES FACTEURS DE RISQUE ET LES FACTEURS PROTECTEURS DU DIABÈTE GESTATIONNEL</u>	27
<u>TABEAU 14 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES ÉVALUANT L’ASSOCIATION ENTRE L’ASTHME ET LE DIABÈTE GESTATIONNEL</u>	32
<u>TABEAU 15 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES ÉVALUANT L’ASSOCIATION ENTRE LA SÉVÉRITÉ DE L’ASTHME ET LE DIABÈTE GESTATIONNEL</u>	38
<u>TABEAU 16 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES ÉVALUANT L’ASSOCIATION ENTRE LA MAÎTRISE DE L’ASTHME ET LE DIABÈTE GESTATIONNEL</u>	41
<u>TABEAU 17 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES ÉVALUANT L’ASSOCIATION ENTRE LES CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS ET LE DIABÈTE GESTATIONNEL</u>	47
<u>TABEAU 18 : RÉSUMÉ DES ÉTUDES ÉVALUANT L’ASSOCIATION ENTRE LES B2-AGONISTES À LONGUE DURÉE D’ACTION ET LE DIABÈTE GESTATIONNEL</u>	49
<u>TABEAU 19 : ÉQUIVALENCE DE B2-AGONISTES A LONGUE DUREE D’ACTION EN SALMETEROL</u>	66
<u>TABEAU 20 : INDEX DE SÉVÉRITÉ ET DE MAÎTRISE DE L’ASTHME</u>	68
<u>TABEAU 21 : DESCRIPTION DES VARIABLES POTENTIELLEMENT CONFONDANTES</u>	69
<u>TABEAU 22 : CODE DIAGNOSTICS UTILISÉS POUR DÉFINIR LES DIFFÉRENTES CONDITIONS MÉDICALES</u>	72
<u>TABEAU 23 : MÉDICAMENTS UTILISÉS POUR DÉFINIR LES DIFFÉRENTES CONDITIONS MÉDICALES</u>	73
<u>TABEAU 24 : ASSOCIATION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET LE DIABÈTE GESTATIONNEL</u>	108
<u>TABEAU 25 : ANALYSE DE SENSIBILITÉ COMPARANT LE RISQUE DE DIABÈTE GESTATIONNEL SELON LE MOMENT D’ENTRÉE DANS LA COHORTE</u>	110
<u>TABEAU 26 : ANALYSE DE SENSIBILITÉ COMPARANT LA PÉRIODE DE MESURE D’EXPOSITION</u>	111
<u>TABEAU 27 : PROBABILITE D’AVOIR PRIS CHAQUE NIVEAU DE DOSE DE CSI A LA DATE INDEX POUR CHAQUE FEMME</u>	112

Liste des abréviations

ADA : American Diabetes Association

ADIPS : Australian Diabetes in Pregnancy Society

AGQ : Banque de données d'asthme et de grossesse du Québec

aOR : Rapport de cotes ajusté

ARLT : Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

aRR : Risque relatif ajusté

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

BACA : β 2-agonistes à courte durée d'action

BALA : β 2-agonistes à longue durée d'action

Bpm : Battements par minute

CDA : Canadien Diabetes Association

CIM-9 : Classification internationale des maladies, 9^e révision

CIM-10-CA : classification internationale des maladies, 10^e révision, Canada

cOR : Rapport de cotes brut

CPT : Capacité pulmonaire totale

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

CSI : Corticostéroïdes inhalés

CSO : Corticostéroïdes oraux

CV : Capacité vitale

DEP : Débit expiratoire de pointe

DG : Diabète gestationnel

Dx : Diagnostic

IADPSG : International Association of Diabetes and Pregnancy Study

IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %

IgE : Immunoglobulines E

IMC : Indice de masse corporelle

IL : Interleukine

GINA : Global Initiative for Asthma

MED-ECHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

MSSS : Ministre de la Santé et des Services sociaux

NAEPP : National Asthma Education and Prevention Program

NAM : Numéro d'assurance maladie

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

O₂ : Dioxygène

OMS : Organisation mondiale de la Santé

R : Référence

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

RR : Risque relatif

Rx : Médicament

t : Temps

VEMS : Volume expiratoire maximale par seconde

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

VR : Volume résiduel

VRE : Volume de réserve expiratoire

VRI : Volume de réserve inspiratoire

VT : Volume courant

WHO : World Health Organization

À Alexandre

Remerciements

Premièrement, je tiens à remercier Lucie Blais, ma directrice de mémoire, pour sa rigueur scientifique, ses grandes connaissances en pharmacoépidémiologie, son soutien, et sa disponibilité. Merci pour tous les accomplissements et les dépassements de mes aptitudes que tu m’as aidés à effectuer tout au long de ma maîtrise.

Je veux également remercier Fatima Zohra-Kettani pour son aide avec les démarches auprès des comités d’éthique, la recherche de littérature et la soumission des articles.

Merci à Amélie Forget pour le partage de son expertise et ses nombreux conseils dans l’analyse de données à l’aide de SAS et pour l’utilisation des banques de données administratives.

Finalement, merci à Geneviève Lalonde qui est toujours disponible pour écouter nos petits problèmes de la vie.

CHAPTRE 1 : Introduction

L'asthme est une maladie respiratoire chronique avec une prévalence de 8 % chez les femmes enceintes.¹ Les symptômes de l'asthme tels que l'essoufflement et l'oppression thoracique ainsi que l'exacerbation de ces symptômes peuvent avoir des effets négatifs sur le fœtus et la femme enceinte.² Par conséquent, selon les lignes directrices sur la gestion de l'asthme pendant la grossesse du groupe américain National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP), il est recommandé, lorsque cela est nécessaire, de traiter l'asthme avec des médicaments pendant la grossesse afin de maîtriser la maladie. Les corticostéroïdes inhalés (CSI) sont les médicaments d'entretien (médicaments qui sont utilisés de façon quotidienne et à long terme afin d'obtenir et de maintenir la maîtrise de l'asthme)^{3 4} qui sont recommandés pour le traitement de l'asthme persistant pendant la grossesse. La dose de CSI prescrite dépend de la sévérité et de la maîtrise de l'asthme. Pour un asthme léger et maîtrisé, une faible dose de CSI en monothérapie est utilisée tandis que, pour un asthme modéré, sévère ou non maîtrisé, l'ajout de β 2-agonistes à longue durée d'action (BALA) aux CSI ou l'augmentation de la dose de CSI peut être nécessaire.²

Il a été démontré que les femmes asthmatiques sont plus à risque de certaines complications pendant la grossesse telles que l'accouchement par césarienne,⁵⁻⁷ la prééclampsie⁶⁻⁸ et le diabète gestationnel (DG)⁵⁻⁷ que les femmes non-asthmatiques. Le risque accru de ces complications chez les femmes enceintes asthmatiques pourrait être dû à l'asthme en tant que tel ou aux médicaments utilisés pour le traiter.

Le DG est défini comme une intolérance au glucose avec une apparition ou une détection pendant la grossesse⁹ et a une prévalence entre 4 % et 9 %¹⁰. Cette maladie est associée avec certaines complications tant chez le fœtus que chez la mère. Le surplus de glucose présent dans le sang de la mère traverse le placenta lors de la grossesse et induit une augmentation de la production d'insuline par le pancréas du fœtus. La production élevée d'insuline peut être associée avec des conséquences graves chez le fœtus telles que la macrosomie (bébé avec un poids à la naissance de plus de 4 kg ou d'un percentile de plus de 90 %),¹¹ une hypoglycémie à la naissance¹² ainsi qu'une obésité pendant l'enfance¹³. De plus, le DG est associé à des risques plus élevés d'hypertension gestationnelle¹⁴ et de diabète de type 2 après l'accouchement¹⁵. Il est donc important de prévenir le DG lorsque cela est possible et de bien maîtriser le niveau de glucose sanguin pendant la grossesse.¹⁶

Les corticostéroïdes peuvent induire une diminution de la capture du glucose périphérique et également activer la gluconéogenèse dans le foie, ce qui se traduit en une augmentation du glucose dans le plasma.¹⁷ Les β 2-agonistes peuvent, quant à eux, activer la sécrétion d'insuline dans les cellules pancréatiques ce qui peut mener à la résistance à l'insuline et peuvent activer la sécrétion du glucagon ce qui peut entraîner, au contraire, une tolérance au glucose.¹⁸ Alors, les CSI et les BALA pourraient augmenter ou diminuer les risques de diabète étant donné leurs actions sur le métabolisme du glucose. Par contre, l'impact de ces médicaments antiasthmatiques sur la prévalence de DG n'est pas bien connu.

En effet, seulement deux études ont évalué spécifiquement l'association entre une exposition aux CSI pendant la grossesse et le DG et n'ont observé aucune association.^{19 20}. Par contre, dans les deux études, le groupe de référence était composé de femmes non asthmatiques ne

permettant pas de différencier l'effet des CSI de l'effet de l'asthme, ce qui aura tendance à surestimer l'effet des médicaments sur le risque de DG. De plus, l'exposition aux CSI n'était pas mesurée dans la période de temps appropriée dans les deux études. Pour la première étude, celle-ci était mesurée un an avant la grossesse ne permettant pas d'évaluer l'effet à court terme des médicaments et pourrait sous-estimer leur effet sur le risque de DG.¹⁹ Pour la deuxième étude, l'exposition était mesurée durant la totalité de la grossesse ce qui pourrait inclure une exposition qui est survenue après le diagnostic de DG et ainsi, sous-estimer l'effet des médicaments sur le risque de DG.²⁰ En outre, aucune étude spécifiquement construite pour évaluer l'association entre les BALA et le DG n'a été publiée dans la littérature scientifique. Néanmoins, deux études ont rapporté une plus grande incidence de DG parmi les femmes asthmatiques exposées que celles non exposées aux BALA pendant la grossesse.^{21 22}

Des problèmes méthodologiques présents dans les études publiées à ce jour comme le groupe de comparaison composé de femmes non-asthmatiques, la période d'exposition sous-estimant l'effet du DG et l'absence d'inférence statistique nous empêchent de conclure sur l'impact des expositions aux CSI et aux BALA pendant la grossesse sur le risque de DG. Pour mieux évaluer ces associations, nous avons réalisé, à l'aide des banques de données administratives du Québec, une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de grossesses provenant de femmes asthmatiques. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si le risque de DG augmente avec la dose de CSI et l'utilisation de BALA chez les femmes enceintes asthmatiques. L'objectif secondaire était de comparer le risque de DG entre des options de traitement, soit un traitement combiné de CSI et de BALA ou des CSI à plus haute dose sans BALA. Cette analyse secondaire nous permettra d'observer le risque de DG chez des groupes de comparaison composés de femmes asthmatiques avec un niveau de sévérité semblable.

CHAPITRE 2 : Revue de la littérature scientifique

2.1 Épidémiologie et physiopathologie de l'asthme

2.1.1 Définition

L'asthme est catégorisé comme une affection respiratoire chronique selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).²³ Bien qu'il n'existe aucune définition universelle de l'asthme, les différentes lignes directrices nationales et internationales s'accordent pour caractériser cette maladie selon ses symptômes respiratoires tels qu'une respiration sifflante, de l'essoufflement, une oppression thoracique et de la toux, en association avec une limitation ou une obstruction des voies respiratoires, une hypersensibilité bronchique et une inflammation sous-jacente.^{3 4 24} Voici la définition publiée en 1999 par les lignes directrices du Groupe canadien de consensus sur l'asthme qui est restée inchangée dans les mises à jour de ces lignes directrices :

Asthma is characterized by paroxysmal or persistent symptoms such as dyspnea, chest tightness, wheezing, sputum production and cough, associated with variable airflow limitation and airway hyperresponsiveness to endogenous or exogenous stimuli.²⁴

2.1.2 Prévalence

Selon l'OMS, 235 millions de personnes sont asthmatiques dans le monde, touchant autant les pays en développement que les pays à haut revenu. Il s'agit donc d'un problème de santé publique à l'échelle mondiale.²⁵ La prévalence de l'asthme chez les personnes âgées de 12 ans et plus au Canada a été estimée à 8,6 % en 2011, affectant davantage les femmes (9,8 %) que les hommes (7,4 %).²⁶ Au Québec, la proportion de personnes ayant déclaré avoir de l'asthme est plus grande que la moyenne nationale et est estimée à 9,5 %.²⁶

Une augmentation de la prévalence de l'asthme a été observée au cours des dernières années au niveau mondial, en particulier dans les pays développés.²⁷ Cette augmentation touche en majorité les enfants et pourrait être le résultat d'une exposition prolongée à divers allergènes pendant la grossesse et la petite enfance qui influencerait le développement du système immunitaire.²⁸ Ainsi, l'altération du système immunitaire pourrait entraîner une augmentation de la réponse allergique à la suite d'une exposition à certains allergènes tels que les substances animales, la poussière et la pollution. Cependant, les causes de l'augmentation de la prévalence restent incertaines et celle-ci pourrait être également due à une plus grande détection des cas d'asthme ou à l'augmentation de la fréquence des facteurs de risque de l'asthme en général.²⁸ Les facteurs de risque les plus fréquents sont : un antécédent familial d'asthme ou d'autres maladies allergiques (exemple : eczéma), l'exposition à la fumée secondaire, la sensibilité aux allergènes, les infections respiratoires et l'exposition à des irritants dans le milieu de travail.^{25 29}

2.1.3 Mécanisme d'action

L'asthme est généralement classifié en 2 catégories : l'asthme extrinsèque (allergique) et l'asthme intrinsèque (non allergique). L'asthme extrinsèque est présent lorsque l'inhalation d'allergène (exemples : poussière, pollen, substances animales) cause l'initiation d'une réponse immunitaire et conséquemment, l'inflammation sous-jacente à la maladie.³ Il s'agit du type d'asthme le plus fréquent et se développe en majorité chez les enfants et les jeunes adultes.³ La pénétration de l'allergène dans les voies respiratoires mène à la dégranulation des mastocytes par l'action des immunoglobulines E (IgE) et donc, à la libération de médiateurs inflammatoires. Ceux-ci provoquent une bronchoconstriction, un œdème des voies aériennes et une hypersécrétion de mucus.³⁰ Une réponse inflammatoire chronique faisant intervenir d'autres cellules inflammatoires

telles que les éosinophiles, les macrophages et les neutrophiles est par la suite induite par les médiateurs inflammatoires provenant des mastocytes.³⁰ Finalement, en parallèle avec l'inflammation chronique survient une modification graduelle de la structure des voies respiratoires (par exemple : épaissement de la paroi bronchique).³⁰ Le mécanisme d'action de l'asthme allergique est résumé dans le Tableau 1. L'asthme intrinsèque (non allergique) quant à lui est généralement diagnostiqué à l'âge adulte et l'initiation de l'inflammation n'est pas causée par une réaction immunitaire à un allergène.³ Il s'agit plutôt d'une inhalation d'irritant (exemples : produits chimiques, fumées, pollution, médicaments) ou un autre déclencheur (exemples : infections respiratoires, exercices physiques, stress) qui provoque une inflammation par l'activation des mastocytes, mais sans l'intervention des IgE.³¹ Par conséquent, les symptômes et autres manifestations de l'asthme intrinsèque sont similaires avec ceux de l'asthme extrinsèque, bien que l'asthme soit souvent plus sévère chez les patients souffrant d'asthme intrinsèque.³¹

Tableau 1 : Résumé du mécanisme d'action de l'asthme allergique³⁰

<p>Étape 1 : Initiation de la réponse allergique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pénétration de l'allergène ou autres antigènes dans les voies aériennes • Présentation de l'allergène aux cellules lymphocytes CD4+ par les cellules dendritiques • Activation des cellules lymphocytes CD4+ et production de cytokines inflammatoires (Ex : IL-4, IL-13 et IL-5)
<p>Étape 2 : Phase aiguë (apparition des symptômes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effets des IL-4 et IL-13 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisation de la production d'IgE par les cellules B ○ Liaison des IgE et de l'allergène à la surface des mastocytes ○ Dégranulation des mastocytes et libération d'histamine, de prostaglandines et de leucotriènes • Bronchoconstriction, œdème des voies aériennes et hypersécrétion de mucus
<p>Étape 3 : Phase chronique (inflammation)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effets des IL-4 et IL-13 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation de l'adhésion des cellules épithéliales, des fibroblastes, des cellules lisses des voies aériennes et des éosinophiles à l'endothélium de la muqueuse bronchique • Effets de l'IL-5 : <ul style="list-style-type: none"> ○ Recrutement et prolongation de la survie des éosinophiles ○ Activation de la libération des protéines granulaires et des leucotriènes par les éosinophiles
<p>Étape 4 : Modification de la structure des voies respiratoires</p> <ul style="list-style-type: none"> • Épaississement des parois bronchiques (œdème, infiltration cellulaire, hypertrophie et hyperplasie glandulaire et hypertrophie et hyperplasie des muscles lisses des voies aériennes) • Fibrose sous-épithéliale • Hypersécrétion de mucus

IL : interleukine; IgE : immunoglobuline E.

2.1.4 Manifestations

Les symptômes respiratoires qui peuvent accompagner l'asthme sont les suivants : essoufflement, respiration sifflante, sensation d'oppression dans la poitrine et toux.^{3 4 24} L'exacerbation d'asthme représente une augmentation de ces symptômes et une diminution des fonctions pulmonaires, c'est-à-dire qu'elle représente un changement du statut usuel du patient qui est suffisant pour requérir une modification de traitement. Les exacerbations surviennent habituellement en réponse à l'exposition à un agent externe (exemples : infection virale des voies respiratoires supérieures, pollen, allergènes ou pollution) ou une mauvaise adhésion aux médicaments d'entretien.³ La sévérité d'une exacerbation peut être définie selon les comportements

du patient, la fréquence respiratoire, l'utilisation des muscles accessoires, la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène et le débit expiratoire de pointe (DEP), et est décrite au Tableau 2.³

Tableau 2 : Détermination de la sévérité d'une exacerbation³

Exacerbation légère/modérée	Exacerbation sévère	Exacerbation menaçant la vie
Parle avec des phrases	Parle avec des mots	Somnolence
Préfère s'asseoir que de s'étendre	Position assise voûtée vers l'avant	Confusion
Aucune agitation	Agitation	Thorax silencieux
Fréquence respiratoire augmentée	Fréquence respiratoire > 30/min	
Aucune utilisation des muscles accessoires	Utilisation des muscles respiratoires	
Fréquence cardiaque 100-120 bpm	Fréquence cardiaque > 120 bpm	
Saturation en O ₂ 90-95 %	Saturation en O ₂ < 90 %	
DEP prédit ou maximal > 50 %	DEP prédit ou maximal ≤ 50 %	

Bpm : battements par minute; O₂ : dioxygène; DEP : débit expiratoire de pointe.

2.1.5 Sévérité

Idéalement, la sévérité de l'asthme doit être mesurée avant l'initiation du traitement et est basée sur l'intensité et la fréquence des symptômes. En pratique, lorsque le traitement a été débuté, la sévérité de l'asthme est mesurée selon le traitement minimum nécessaire pour maîtriser les symptômes.^{3 4 24} Les classifications dépendent des étapes de gestion de l'asthme qui peuvent légèrement différées selon les lignes directrices nationales et internationales. Les lignes directrices internationales Global Initiative for Asthma (GINA) classifient la sévérité en 3 catégories selon le traitement requis : légère, modérée et sévère (voir Tableau 3).³ La sévérité de l'asthme selon les lignes directrices du Groupe canadien de consensus sur l'asthme est classifiée quant à elle en 5 catégories selon les symptômes et le traitement requis : très légère, légère, modérée, sévère et très sévère (voir Tableau 4).²⁴

Tableau 3 : Évaluation de la sévérité de l’asthme — lignes directrices internationales GINA, 2015³

Sévérité de l’asthme	Étape de traitement	Traitement
Légère	Étape 1	BACA au besoin
	Étape 2	Faible dose de CSI
Modérée	Étape 3	Faible dose CSI + BALA
Sévère	Étape 4	Moyenne/haute dose de CSI + BALA
	Étape 5	Référence pour un traitement supplémentaire (ex. : omalizumab)

BACA : β 2-agonistes à courte durée d’action; CSI : corticostéroïdes inhalés; BALA : β 2-agonistes à longue durée d’action.

Tableau 4 : Évaluation de la sévérité de l’asthme — lignes directrices du Groupe canadien de consensus sur l’asthme, 1999²⁴

Sévérité de l’asthme	Symptômes	Traitement requis
Très légère	Légers, peu fréquents	Aucun ou BACA rarement
Légère	Maîtrisés	BACA (occasionnellement) et faible dose de CSI
Modérée	Maîtrisés	BACA et faible/moyenne dose de CSI avec ou sans thérapie additionnelle
Sévère	Maîtrisés	BACA et haute dose de CSI et une thérapie additionnelle
Très sévère	Non maîtrisés ou maîtrisés	BACA et haute dose de CSI et une thérapie additionnelle et CSO

BACA : β 2-agonistes à courte durée d’action; CSI : corticostéroïdes inhalés; CSO : corticostéroïdes oraux.

2.1.6 Maîtrise

La maîtrise de l’asthme peut être caractérisée selon deux niveaux soient la détérioration de la maladie et les risques de complications. La détérioration de la maladie se mesure généralement à l’aide des symptômes, de l’utilisation des médicaments de secours (médicaments utilisés au besoin pour un soulagement immédiat des symptômes respiratoires)³ et des mesures cliniques telles que le volume expiratoire maximale par seconde (VEMS) et le DEP. Les exacerbations et la perte de la fonction pulmonaire sont plus complexes à mesurer et sont souvent estimées de manière

indirecte à l'aide des facteurs de risque.⁴ Les lignes directrices internationales GINA sont présentées dans le Tableau 5 pour le volet évaluation des symptômes et dans le Tableau 6 pour les facteurs de risque des complications.³ Les symptômes y sont évalués selon leur fréquence diurne et nocturne, la limitation des activités et la fréquence de l'utilisation des médicaments de secours pour le soulagement des symptômes. Les lignes directrices du Groupe canadien de consensus sur l'asthme, quant à elles, définissent la maîtrise de l'asthme uniquement en fonction de la maîtrise des symptômes selon leur fréquence diurne et nocturne, la limitation de l'activité physique, la fréquence et la sévérité des exacerbations, l'absence au travail ou à l'école due à l'asthme, la fréquence de l'utilisation de médicaments de secours et les valeurs de VEMS et de DEP (voir Tableau 7).³²

Tableau 5 : Évaluation de la maîtrise des symptômes de l'asthme — lignes directrices internationales GINA, 2015³

Critères ^a	Maîtrisés	Partiellement maîtrisés	Non maîtrisés
Symptômes d'asthme diurnes plus de 2 fois/semaine	Aucun critère présent	1-2 critères présents	3-4 critères présents
Réveil nocturne dû à l'asthme			
Besoin de médicaments de secours (ex. : BACA) pour soulager les symptômes ^b plus de 2 fois/semaine			
Limitation de l'activité due à l'asthme			

BACA : β 2-agonistes à courte durée d'action.

^a Évalués dans les 4 dernières semaines.

^b Exclut les médicaments de secours pris avant un exercice physique.

Tableau 6 : Facteurs de risque pour les complications de l'asthme — lignes directrices internationales GINA, 2015³

<p>Avoir au moins un de ces facteurs de risque augmente le risque d'exacerbations même si les symptômes sont bien maîtrisés.</p> <p>Facteurs de risque potentiellement modifiables pour les exacerbations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptômes d'asthme non maîtrisés • Grande utilisation de BACA • Utilisation de CSI inadéquate : non-prescrit, mauvaise adhésion, technique d'inhalation incorrecte • VEMS bas, spécialement si < 60 % de la valeur prédite • Problèmes psychologiques ou socioéconomiques majeurs • Exposition : tabagisme, allergène si sensibilisé • Comorbidités : obésité, rhinosinusite, allergie alimentaire confirmée • Éosinophiles présents dans les expectorations ou dans le sang • Grossesse <p>Autres facteurs de risque majeurs d'exacerbations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avoir été intubé ou admis aux soins intensifs pour l'asthme • ≥ 1 exacerbation sévère dans les 12 derniers mois 	
<p>Facteurs de risque pour développer une limitation des voies respiratoires fixe :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Manque de traitement aux CSI • Exposition : fumée de cigarette, produits chimiques nocifs, expositions professionnelles • VEMS initial bas, hypersécrétion de mucus chronique, éosinophiles dans les expectorations ou dans le sang 	
<p>Facteurs de risque pour les effets secondaires des médicaments :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Effets systémiques : utilisation fréquente de CSO; haute dose ou CSI puissant; utilisation concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 • Effets locaux : haute dose ou CSI puissant; mauvaise technique d'inhalation 	

BACA : β_2 -agonistes à courte durée d'action; CSI : corticostéroïdes inhalés; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; CSO : corticostéroïdes oraux.

Tableau 7 : Évaluation de la maîtrise de l'asthme — lignes directrices du Groupe canadien de consensus sur l'asthme, 2010³²

Caractéristiques	Fréquence
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères et peu fréquentes
Absence au travail ou à l'école due à l'asthme	Aucune
Besoin d'une prise de BACA ^a	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	≥ 90 % de la valeur maximale du patient
Variabilité diurne du DEP ^b	< 10 % à 15 %

BALA : β_2 -agonistes à courte durée d'action; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde; DEP : débit respiratoire de pointe.

^a L'utilisation régulière de médicaments de secours pour prévenir ou traiter les symptômes induits par l'exercice indique une maîtrise sous-optimale et devrait être inclus dans la limite de doses par semaine.

^b La variation diurne est calculée comme la valeur maximale de DEP moins la soustraction de la valeur minimum de DEP divisée par la valeur maximale de DEP multipliée par 100.

2.2 Pharmacothérapie de l'asthme

Chez les patients asthmatiques, les traitements sont utilisés afin de prévenir et de maîtriser les symptômes de l'asthme, d'améliorer la qualité de vie, de réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations ainsi que d'inverser l'obstruction des voies respiratoires.⁴ Les options thérapeutiques pour le traitement de l'asthme se classifient en 2 catégories : les médicaments d'entretien et les médicaments de secours.^{3 4 32}

2.2.1 Médicaments d'entretien

Les médicaments d'entretien sont utilisés de façon quotidienne et à long terme afin d'obtenir et de maintenir la maîtrise de la maladie.^{3 4} Ils diminuent l'inflammation des voies respiratoires, maîtrisent les symptômes et réduisent les risques d'aggravation de la maladie telle que les exacerbations et le déclin des fonctions pulmonaires.³ Les médicaments d'entretien les plus efficaces sont les médicaments anti-inflammatoires puisque l'inflammation présente dans les voies respiratoires d'un patient asthmatique constitue la principale cause de l'apparition des symptômes et des modifications des voies respiratoires.⁴ Les médicaments d'entretien sont prescrits par étape afin d'obtenir la maîtrise des symptômes de l'asthme et la réduction des risques d'exacerbation avec les doses les plus faibles possible (voir Tableau 9).³

2.2.1.1 Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont des médicaments anti-inflammatoires qui suppriment la production de cytokines, le recrutement d'éosinophiles et la libération de médiateurs

inflammatoires.⁴ Les CSI ont été démontrés efficaces pour réduire les symptômes, améliorer la qualité de vie et la fonction pulmonaire, diminuer l'hypersensibilité bronchique, améliorer le contrôle de l'inflammation des voies respiratoires, réduire la fréquence et la sévérité des exacerbations et diminuer la mortalité.^{4 32} Les CSI sont ainsi considérés comme les médicaments antiasthmatiques les plus puissants et efficaces pour le traitement à long terme de l'asthme.^{3 4 32} Au Canada, les CSI commercialisés incluent le béclométhasone dipropionate, le budésonide, le cyclésonide, le mométasone et le fluticasone propionate. Les équivalences de doses de CSI chez les patients asthmatiques âgés de plus de 12 ans selon les lignes directrices du Groupe canadien de consensus sur l'asthme se trouvent dans le Tableau 8. Les corticostéroïdes oraux (CSO) peuvent être utilisés à long terme pour le traitement de l'asthme sévère.^{3 4}

Tableau 8 : Comparaison des doses de corticostéroïdes inhalés chez les patients âgés de 12 ans et plus - lignes directrices du Groupe canadien de consensus sur l'asthme, 2012³³

Médicament	Dose par jour (mcg)		
	Faible	Moyenne	Haute
Béclométhasone dipropionate (HFA)	≤250	251-500	>500
Budésonide	≤400	401-800	>800
Cyclésonide	≤200	201-400	>400
Fluticasone propionate	≤250	251-500	>500
Mométasone	200	≥400-800	>800

2.2.1.2 Antagonistes des récepteurs des leucotriènes

Les antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT) sont également des médicaments anti-inflammatoires qui empêchent l'action des leucotriènes, médiateurs biochimiques inflammatoires.^{4 32} Les ARLT constituent une option de traitement aux CSI et peuvent également être utilisés comme une thérapie d'ajout aux CSI.^{3 4 33} Les ARLT disponibles au Canada sont le montélukast et le zafirlukast.

2.2.1.3 β 2-agonistes à longue durée d'action

Les BALA sont des bronchodilatateurs qui induisent une relaxation des muscles lisses des voies respiratoires.⁴ Les BALA sont le traitement de premier recours en association avec les CSI. Ils ne sont par contre pas recommandés en monothérapie comme traitement d'entretien.^{3 4 33} Au Canada, les BALA peuvent être obtenus seuls (salmétérol, formotérol, indacatérol) ou en combinaison aux CSI dans le même inhalateur (formotérol/budésonide, salmétérol/fluticasone, fluticasone/vilantérol ou mométasone/formotérol).³²

2.2.1.4 Composés de théophylline

Les composés de théophyllines sont des inhibiteurs des phosphodiésterases qui procurent une bronchodilatation par la relaxation des muscles lisses des voies respiratoires.⁴ Ils peuvent être utilisés comme une autre option pour le traitement à long terme de l'asthme ainsi qu'en ajout aux CSI.^{3 4 33} Au Canada, la théophylline, l'aminophylline et l'oxtriphylline sont disponibles.

2.2.1.5 Cromoglycate et nédocromil

Le cromoglycate et le nédocromil sont des médicaments anti-inflammatoires qui stabilisent les mastocytes et interfèrent avec les fonctions des canaux calciques.⁴ Ils sont utilisés comme une autre option pour le traitement de l'asthme à long terme et peuvent également être utilisés comme traitement préventif avant l'exercice ou une exposition inévitable à un allergène connu.^{3 4}

2.2.1.6 Immunomodulateurs

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE.⁴ Il peut être utilisé comme un traitement additionnel chez les patients avec un asthme allergique et sévère.^{3 4 33}

2.2.1.7 Bromide de tiotropium

Le bromide de tiotropium est un nouveau anticholinergique à longue action qui a d'abord été indiqué pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique.⁴ Le bromide de tiotropium a été approuvé en 2015 pour indication comme traitement d'entretien supplémentaire chez les asthmatiques présentant des symptômes ou des exacerbations d'asthme malgré un traitement avec des CSI ou des BALA.³⁴

Tableau 9 : Gestion de l'asthme — lignes directrices internationales GINA, 2015³

Étapes	Description	Option préférée	Autre(s) option(s)
Étape 1	Médicaments de secours au besoin	BACA au besoin	<ul style="list-style-type: none"> - Ipratropium - BACA oral - Théophylline à courte action
Étape 2	Médicament d'entretien à faible dose et médicaments de secours au besoin	Faible dose de CSI et BACA au besoin	<ul style="list-style-type: none"> - ARLT - Théophylline - Cromoglycate - Nédocromil
Étape 3	1 ou 2 médicaments d'entretien et médicaments de secours au besoin	Combinaison faible dose de CSI et BALA et BACA au besoin	<ul style="list-style-type: none"> - Moyenne dose de CSI - Faible dose de CSI et ARLT - Faible dose de CSI et théophylline
Étape 4	≥ 2 médicaments d'entretien et médicaments de secours au besoin	Combinaison moyenne ou haute dose de CSI et BALA et BACA au besoin	<ul style="list-style-type: none"> - Moyenne dose de CSI, BALA et tiotropium - Haute dose de CSI et ARLT - Haute dose de CSI et théophylline
Étape 5	Soins de niveau supérieur ou traitement additionnel	Référence à un spécialiste et considération d'un traitement additionnel (tiotropium, omalizumab ou CSO)	

BACA : β 2-agonistes à courte durée d'action; CSI : corticostéroïdes; ARLT : antagonistes des récepteurs des leucotriènes; BALA : β 2-agonistes à longue durée d'action; CSO : corticostéroïdes oraux.

2.2.2 Médicaments de secours

Les médicaments de secours quant à eux sont utilisés au besoin pour un soulagement immédiat des symptômes respiratoires.³ Ils permettent une réversibilité rapide de l'obstruction aiguë des voies respiratoires et le soulagement de la bronchoconstriction.⁴

2.2.2.1 β 2-agonistes à courte durée d'action

Les β 2-agonistes à courte durée d'action (BACA) sont des bronchodilatateurs qui relaxent les muscles lisses des voies respiratoires et causent une augmentation rapide du flux d'air.⁴ Ils sont les médicaments de premier recours pour traiter les symptômes aigus de l'asthme et les

exacerbations.^{3 4 33} Étant donné que les BACA ont des effets cardiovasculaires négatifs, il n'est pas recommandé d'utiliser ses médicaments de manière chronique et régulière.⁴ Les BACA commercialisés au Canada sont le salbutamol, le terbutaline, et l'orciprénaline. Le BALA formotérol est approuvé comme médicament de secours étant donné qu'il possède un début d'action semblable aux BACA.⁴

2.2.2.2 Anticholinergiques

Le bromure d'ipratropium inhibe les récepteurs cholinergiques muscariniques et réduit la tonicité vagale intrinsèque.⁴ Ce médicament procure des bénéfices additionnels aux BACA pour le traitement des exacerbations modérées à sévères.⁴ Il peut également remplacer les BACA comme médicament de secours lorsque ceux-ci ne peuvent pas être tolérés.^{3 4}

2.2.2.3 Corticostéroïdes systémiques

L'utilisation de CSO pendant une exacerbation modérée ou sévère permet de réduire l'obstruction des voies respiratoires et de réduire les chances de rechute.⁴ Au Canada, le prednisone, la cortisone, le dexaméthasone, l'hydrocortisone, le méthylprednisolone et le prednisolone sont disponibles.

2.3 L'asthme pendant la grossesse

L'asthme est l'une des maladies les plus fréquentes pendant la grossesse touchant environ 8 % des femmes enceintes.¹ La prévalence de l'asthme a augmenté dans les dernières années, particulièrement chez les jeunes adultes, ce qui suggère une augmentation de la prévalence de

l'asthme pendant la grossesse. En effet, entre 1997 et 2002, on estimait que l'asthme était présent chez 3,7 à 8,4 % des femmes enceintes.¹

2.3.1 Recommandations de traitement

L'objectif du traitement de l'asthme pendant la grossesse est d'avoir un traitement optimal permettant de maintenir la maîtrise de l'asthme. Un traitement adéquat pendant la grossesse est important pour la santé et la qualité de vie de la mère ainsi que pour un développement normal du fœtus. Ainsi, il est considéré plus sécuritaire de traiter les femmes enceintes asthmatiques que d'avoir des symptômes et des exacerbations d'asthme.²

Le groupe américain NAEPP a développé en 2004 des lignes directrices pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse.² L'approche de traitement est semblable à celle de l'adulte et se fait également par étape selon la sévérité de l'asthme (voir Tableau 10).² Selon les lignes directrices américaines du NAEPP, la sévérité de l'asthme peut se classer en 4 catégories : légère et intermittente, légère et persistante, modérée et persistante et sévère et persistante. La sévérité de l'asthme pendant la grossesse peut se mesurer par des paramètres cliniques tels que les symptômes, le VEMS et le DEP. Une description plus détaillée de la mesure de la sévérité pendant la grossesse se retrouve au Tableau 11.²

Les BACA sont recommandés comme médicaments de secours et pour traiter l'asthme léger et intermittent. Le salbutamol est le BACA dont on dispose le plus d'informations sur son utilisation pendant la grossesse et est donc celui recommandé.² Par la suite, pour un asthme persistant, le traitement d'entretien recommandé est les CSI d'abord à faible dose et par la suite, à

moyenne et haute dose, selon la sévérité. Le budésonide est le CSI de premier choix puisque davantage de données sont disponibles sur l'utilisation de ce CSI pendant la grossesse que sur l'utilisation d'autres CSI.² L'ajout d'un BALA aux CSI est également recommandé pour le traitement de l'asthme si la maîtrise ne peut être atteinte avec des doses faibles à modérées de CSI.²

Tableau 10 : Médicaments requis pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse selon la sévérité de l'asthme — lignes directrices américaines NAEPP, 2004²

Médicaments de secours : Tous les patients	- BACA ^a : 2-4 inhalations au besoin pour les symptômes - L'intensité du traitement dépend de la sévérité de l'exacerbation; jusqu'à 3 traitements dans un intervalle de 20 minutes. L'utilisation de corticostéroïdes systémiques peut être nécessaire.	
Étapes	Médicaments d'entretien	
	Option(s) préférée(s)	Option(s) de traitement
Étape 1 : Asthme léger et intermittent	Pas de médicaments d'entretien nécessaire	Des exacerbations sévères peuvent survenir entre de longues périodes de fonction pulmonaire normale et sans symptômes. L'utilisation de corticostéroïdes systémiques est alors recommandée.
Étape 2 : Asthme léger et persistant	Faible dose de CSI ^b	- Cromoglycate - ARLT ^c - Théophylline
Étape 3 : Asthme modéré et persistant	- Faible dose de CSI et BALA - Moyenne dose de CSI (au besoin, particulièrement chez les patients avec des exacerbations récurrentes et sévères) - Moyenne dose de CSI et BALA	- Faible dose de CSI et théophylline ou ARLT - Moyenne dose de CSI et théophylline ou ARLT
Étape 4 : Asthme sévère et persistant	Haute dose de CSI et BALA et si nécessaire CSO	Haute dose de CSI et théophylline

BACA : β 2-agonistes à courte durée d'action; CSI : corticostéroïdes inhalés; ARLT : antagonistes des récepteurs des leucotriènes; BALA : β 2-agonistes à longue durée d'action; CSO : corticostéroïdes oraux.

^a Il y a plus de données sur l'utilisation de l'albutérol (salbutamol au Canada) pendant la grossesse que sur l'utilisation d'autres BACA.

^b Il y a plus de données sur l'utilisation du budésonide pendant la grossesse que sur l'utilisation d'autres CSI.

^c Il y a peu de données sur l'utilisation d'ARLT pendant la grossesse, par contre les données animales soumises à l'organisme régulateur des États-Unis Food and Drug Administration sont rassurantes.

Tableau 11 : Classification de la sévérité pendant la grossesse : Paramètres cliniques avant le traitement ou une maîtrise adéquate — lignes directrices américaines NAEPP, 2004²

Sévérité de l'asthme	Symptômes/jour	Symptômes/nuit	DEP ou VEMS	Variabilité du DEP
Légère et intermittente	≤ 2 jours/semaine	≤ 2 nuits/mois	≥ 80 %	< 20 %
Légère et persistante	> 2 jours/semaine, mais pas à chaque jour	> 2 nuits/mois	≥ 80 %	20 % - 30 %
Modérée et persistante	À chaque jour	> 1 nuit/semaine	61 % - 79 %	> 30 %
Sévère et persistante	En continu	Fréquents	≤ 60 %	> 30 %

DEP : débit expiratoire de pointe; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde.

2.3.2 Interaction entre la grossesse et l'asthme

Au cours de la grossesse, des changements anatomiques et physiologiques du système respiratoire surviennent afin de compenser les demandes métaboliques élevées de la mère et du fœtus.³⁵ Il y a d'abord des modifications des muqueuses dans les voies respiratoires supérieures résultant en congestion nasale ou en rhinite. Une rhinite pendant la grossesse peut contribuer à plusieurs complications périnatales telles que l'hypertension et la prééclampsie. Également, l'obstruction nasale mène à des ronflements et des troubles du sommeil.³⁵ De plus, une augmentation du diamètre et de la circonférence de la cage thoracique et une élévation du diaphragme surviennent afin d'accommoder l'agrandissement de l'utérus.³⁵ Étant donné les changements structurels, il y a une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle (quantité d'air restant dans les poumons après une expiration courante normale)³⁶, du volume de réserve expiratoire (quantité d'air pouvant être inspirée avec un effort maximal en sus d'une expiration courante)³⁶ et du volume résiduel (quantité d'air restant dans les poumons après une expiration maximale)³⁶ et une augmentation de la capacité inspiratoire (quantité maximale d'air pouvant être inspirée après une expiration courante normale)³⁶ avec peu ou pas de changement de la capacité pulmonaire totale (quantité maximale d'air que les poumons peuvent contenir)³⁶.³⁵ Finalement, il

il y a augmentation de la ventilation minute pendant la grossesse (le volume courant multiplié par la fréquence respiratoire)³⁶ entraînant une diminution de la pression partielle de dioxyde de carbone et une alcalose respiratoire chronique (diminution de la concentration d'ions hydrogène dans le sang artériel)^{36, 35}

Alors, la grossesse peut influencer l'asthme. Quelques études ont observé une détérioration de l'asthme chez le tiers des femmes, une amélioration de l'asthme chez un autre tiers et un tiers des femmes dont l'asthme est demeuré inchangé pendant la grossesse.³⁷⁻³⁹ Par contre, ces changements pourraient être dus à la variabilité naturelle de l'asthme et non pas à la grossesse comme telle puisque les mécanismes responsables de ces changements ne sont pas parfaitement compris. Donc, l'évolution de l'asthme pendant la grossesse est imprévisible.⁴⁰ Il y a, par contre, une corrélation qui a été observée entre l'évolution de l'asthme pendant la grossesse et la sévérité de l'asthme avant la grossesse, ainsi que l'évolution de l'asthme lors d'une grossesse précédente. En effet, plus l'asthme est sévère, plus il y a de chances d'observer une détérioration de l'asthme pendant la grossesse.⁴⁰ Également, la majorité des femmes qui ont noté une détérioration de leur asthme pendant une grossesse précédente verront leur asthme se détériorer au cours des grossesses subséquentes.⁴⁰

L'asthme peut également influencer la survenue de complications de grossesse. Les risques de complications maternelles chez les femmes enceintes asthmatiques ont été évalués dans plusieurs études et il a été démontré que les femmes asthmatiques ont des risques accrus de prééclampsie,^{5, 6, 41} de DG,⁵⁻⁷ de décollement placentaire,^{6, 19, 42} de placenta praevia,^{6, 19, 42} d'embolie pulmonaire,⁶ d'accouchement par césarienne^{5, 6, 42} et d'hémorragies pendant et après la grossesse^{19, 42, 43} en comparaison avec les femmes non-asthmatiques. Il a aussi été démontré à l'aide de plusieurs

études que les fœtus des femmes enceintes asthmatiques ont plus de chance d'être petits pour l'âge gestationnel,^{41 44} d'avoir un petit poids à la naissance,^{6 41 44} des malformations congénitales^{45 46} et une naissance prématurée^{6 41 44} que les fœtus des femmes enceintes non asthmatiques.

2.4 Diabète gestationnel

2.4.1 Prévalence et définition

La prévalence de DG est estimée entre 4 et 9 % et est très sensible aux valeurs de glycémie utilisée afin de diagnostiquer la maladie.⁴⁷ Il a été observé que la prévalence de DG augmente avec la prévalence d'obésité et de diabète de type 2, deux facteurs de risque importants du DG.⁴⁷

La définition de DG acceptée de façon universelle est celle proposée par l'American Diabetes Association (ADA) : une intolérance au glucose avec une apparition ou une première détection pendant la grossesse.⁹ Cette définition n'exclut pas la possibilité que l'intolérance au glucose ait commencée avant la grossesse ou de manière concomitante. Cependant, les niveaux glycémiques nécessaires à la définition d'une intolérance au glucose diffèrent selon les lignes directrices (voir Tableau 12).⁴⁸ L'association canadienne du diabète propose les valeurs suivantes : ≥ 11 mmol/L à la suite d'un test de glucose de 50 g ou $\geq 5,3$ mmol/L à jeun, $\geq 10,6$ mmol/L après 1 heure ou $\geq 9,0$ mmol/L après 2 heures à la suite d'un test de tolérance au glucose de 75 g.⁴⁸ De plus, il est conseillé d'effectuer le dépistage du DG chez les femmes enceintes entre la 24^e semaine et la 28^e semaine de grossesse.⁴⁸

Tableau 12 : Niveaux glycémiques considérés pour le diagnostic du diabète gestationnel selon les différentes lignes directrices ⁴⁸

Organisations	Méthode de dépistage	Valeurs de dépistage positif	Test diagnostic	Valeurs de glycémie
CDA, 2013	Test de glucose 50g	≥ 7.8 mmol/L	1. Test de glucose 50 g 2. Test de tolérance au glucose 75 g	1. ≥ 11 mmol/L 2. $\geq 5,3$ mmol/L à jeun ou $\geq 10,6$ mmol/L après 1 heure ou $\geq 9,0$ mmol/L après 2 heures
ADA, 2013	Test de tolérance au glucose 75 g	-	-	$\geq 5,1$ mmol/L à jeun ou $\geq 10,0$ mmol/L après 1 heure ou $\geq 8,5$ mmol/L après 2 heures
ADIPS, 1998	Test de glucose 50g ou 75g	50g : ≥ 7.8 mmol/L 75g : ≥ 8.0 mmol/L	Test de tolérance au glucose 75 g	$\geq 5,5$ mmol/L à jeun ou $\geq 8,0$ mmol/L après 2 heures
IADPSG, 2010	Test de tolérance au glucose 75 g	-	-	$\geq 5,1$ mmol/L à jeun ou $\geq 10,0$ mmol/L après 1 heure ou $\geq 8,5$ mmol/L après 2 heures
NICE, 2008	Facteurs de risques	-	Test de tolérance au glucose 75 g	$\geq 7,0$ mmol/L à jeun ou $\geq 7,8$ mmol/L après 2 heures
WHO, 1999	Facteurs de risques	-	Test de tolérance au glucose 75 g	$\geq 7,0$ mmol/L à jeun ou $\geq 7,8$ mmol/L après 2 heures

CDA : Canadien Diabetes Association; ADA : American Diabetes Association; ADIPS : Australian Diabetes in Pregnancy Society; IADPSG : International Association of Diabetes and Pregnancy Study; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; WHO : World Health Organization.

2.4.2 Facteurs de risque

Les facteurs de risques du DG peuvent se diviser en 3 catégories : les caractéristiques sociodémographiques, les variables obstétricales et la santé de la mère. Un résumé des études évaluant les facteurs de risque et les facteurs protecteurs du diabète gestationnel est présenté au Tableau 13 incluant le nombre d'études, le nombre d'études avec des résultats significatifs et

l'étendue des associations parmi les études significatives pour les associations brutes et pour les associations ajustées.

Dans la littérature scientifique, les variables sociodémographiques étant identifiées comme un facteur de risque du DG sont un âge maternel égal ou supérieur à 35 ans,⁴⁹⁻⁶⁸ un faible statut socioéconomique approximé par le niveau d'éducation^{52 69 70} et la zone résidentielle⁷¹ et les ethnies noires^{52 58 63 68 70 72 73}, hispaniques^{52 63 68 70 72 73} et asiatiques^{52 58 63 68 73}. Un statut socioéconomique élevé est, quant à lui, protecteur pour le risque de DG.^{69 70} Les variables obstétricales considérées comme des facteurs de risque du DG sont la multiparité,^{55 57 60 64 66} une grossesse multiple,^{60 73 74} un antécédent de DG,^{52 62} le syndrome des ovaires polykystiques,⁷⁵ un antécédent de mortinaissance,^{57 76} un antécédent d'enfant macrosomique,^{57 62 76} un antécédent de fausse-couche,^{57 76 77} un antécédent d'accouchement par césarienne⁶⁶ et un antécédent d'infertilité⁷⁸ ⁷⁹. Finalement, les facteurs de risque reliés à la santé de la mère sont un niveau de vitamine D insuffisant pendant la grossesse,⁸⁰⁻⁸² un petit poids à la naissance,^{70 83-86} un antécédent familial de diabète,^{62 68 70 76 77 85 87-90} un surpoids^{60 62 72 77 91-93} ou une obésité avant la grossesse,^{60 62 63 72 91-94} une grandeur de moins de 160 cm,^{55 70 95 96} une dépression avant⁹⁷ ou pendant la grossesse^{98 99} et une hypertension chronique^{57 58 66 72 100}. Un poids insuffisant avant la grossesse^{60 72 91-93} et une grandeur de plus de 170 cm^{55 101} représentent des facteurs protecteurs du DG.

2.4.3 Traitement

Le traitement du DG a pour objectif principal de maîtriser le niveau de glycémie aux valeurs cibles suivantes : à jeun < 5,3 mmol/L, 1 heure après un repas < 7,8 mmol/L et 2 heures après un repas < 6,7 mmol/L.^{16 48} Le traitement est seulement initié lorsque les niveaux glycémiques visés

ne sont pas atteints après des modifications du mode de vie de 2 semaines (exemples : diète, activité physique).^{16 48}

L'insuline est le premier choix de traitement chez les femmes avec un DG.^{16 48} Il a été démontré que l'utilisation d'insuline permet de réduire les risques de complications chez le fœtus et la mère.^{16 48} Les insulines humaines, les analogues à action rapide aspart et lispro ainsi que l'analogue à longue action glargine ont été démontrés sécuritaires pendant la grossesse et équivalentes quant à la réduction de la morbidité.^{16 48}

Lorsque le traitement du DG à l'aide d'insuline ne peut pas être utilisé ou lorsqu'il n'est pas suffisant pour maîtriser le niveau de glycémie, certains agents antihyperglycémiques oraux peuvent être administrés chez la femme enceinte.^{16 48} La sulfonylurée glyburide a été démontrée sécuritaire et efficace pour maîtriser le niveau glycémique et est recommandée par les lignes directrices canadiennes et internationales pour le traitement du DG pendant la grossesse bien que cette molécule ne soit pas approuvée pour cette indication.^{16 48} Cependant, certaines études ont démontré un plus grand risque de macrosomie, d'hypoglycémie à la naissance et de prééclampsie avec l'utilisation de la glyburide en comparaison avec l'utilisation de l'insuline pendant la grossesse.^{102 103} La metformine est également recommandée par les différentes lignes directrices pour le traitement du DG pendant la grossesse malgré le fait qu'elle ne soit pas approuvée pour cette indication.^{16 48} Moins d'hypoglycémies sévères chez les nouveau-nés et plus d'accouchements prématurés ont été observés avec l'utilisation de metformine en comparaison avec celle de l'insuline.^{16 48}

2.4.4 Complications

Le DG est associé à certaines complications tant chez le fœtus que chez la mère. Le surplus de glucose présent dans le sang de la mère traverse le placenta et induit une augmentation de la production d'insuline par le pancréas du fœtus. La production élevée d'insuline peut être associée à des conséquences graves chez le fœtus telles que la macrosomie (bébé avec un poids à la naissance de plus de 4 kg ou d'un percentile de plus de 90 %),¹¹ une hypoglycémie à la naissance¹² ainsi qu'une obésité pendant l'enfance¹³. La macrosomie est une condition médicale qui est reliée à des risques plus élevés d'accouchement par césarienne, de dystocie des épaules lors de l'accouchement (l'absence d'engagement des épaules après l'expulsion de la tête), des déchirures périnéales, des hémorragies post-partum, des blessures à la naissance et de la mortalité néonatale.^{104 105} Une hypoglycémie à la naissance peut être associée des atteintes neurologiques.¹⁰⁶ De plus, les mères souffrant de DG ont des prévalences plus élevées d'hypertension gestationnelle¹⁴ et de diabète de type 2 après l'accouchement¹⁵. Il est donc important de prévenir le DG lorsque cela est possible et de bien maîtriser le niveau de glucose sanguin pendant la grossesse.¹⁶

Tableau 13 : Résumé des études évaluant les facteurs de risque et les facteurs protecteurs du diabète gestationnel

Facteurs de risque/Facteurs protecteurs	Associations brutes			Associations ajustées		
	Nombre d'études	Nombre d'études avec des résultats significatifs	Étendue des associations parmi les études significatives	Nombre d'études	Nombre d'études avec des résultats significatifs	Étendue des associations parmi les études significatives
Sociodémographiques						
Mère âgée ≥ 35 ans (R : < 35)	9 ⁴⁹⁻⁵⁷	9	1,69-5,31	11 ⁵⁸⁻⁶⁸	11	1,62-7,00
Statut socioéconomique						
Nombre d'années d'éducation (R : 12)						
< 12	2 ⁵²⁻⁶⁹	2	0,58-1,45	1 ⁷⁰	0	-
≥ 16	1 ⁶⁹	1	0,89	1 ⁷⁰	1	0,55
Région de résidence						
Plus défavorisée (R : moins défavorisée)	-	-	-	1 ⁷¹	1	1,65
Moins défavorisée (R : plus défavorisée)	-	-	-	1 ⁶⁴	1	0,73
Ethnicité (R : blanc non hispanique)						
Noir	1 ⁵²	1	0,28	6 ⁵⁸⁻⁶³⁻⁶⁸⁻⁷⁰⁻⁷²⁻⁷³	2	1,43-1,90
Hispanique	1 ⁵²	1	2,03	5 ⁶³⁻⁶⁸⁻⁷⁰⁻⁷²⁻⁷³	3	1,70-1,92
Asiatique	1 ⁵²	1	0,95	4 ⁵⁸⁻⁶³⁻⁶⁸⁻⁷³	4	1,40-4,48
Obstétriques						
Multipares	2 ⁵⁵⁻⁵⁷	1	1,38	3 ⁶⁰⁻⁶⁴⁻⁶⁶	2	0,83-0,90
Grossesse multiple	1 ⁷⁴	1	1,12	2 ⁶⁰⁻⁷³	2	1,13-2,20
Antécédent de DG	-	-	-	2 ⁵²⁻⁶²	2	10,7-13,2
Syndrome des ovaires polykystiques	-	-	-	21 ⁷⁵	9	2,81 (1,99-3,98) ^a
Antécédent de mortinaissance	1 ⁷⁶	0	-	1 ⁵⁷	1	1,80
Antécédent d'enfant macrosomique	1 ⁷⁶	1	9,30	2 ⁵⁷⁻⁶²	1	1,51
Antécédent de fausse-couche	1 ⁷⁶	0	-	2 ⁵⁷⁻⁷⁷	2	1,41-1,46
Antécédent d'accouchement par césarienne	-	-	-	1 ⁶⁶	1	1,18
Antécédent d'infertilité	1 ⁷⁸	0	-	1 ⁷⁹	1	1,39
Santé de la mère						
Niveau de vitamine D insuffisant, < 75 mmol/L (R : niveau suffisant, ≥ 75)	7 ⁸⁰⁻⁸²	7	1,37 (1,05-1,78) ^a	5 ⁸⁰	5	1,98 (1,23-3,23) ^a
Petit poids à la naissance, $< 2\,500$ g (R : ≥ 2500)	1 ⁸³	1	2,79	4 ⁷⁰⁻⁸⁴⁻⁸⁶	3	1,80-4,23

Facteurs de risque/Facteurs protecteurs	Associations brutes			Associations ajustées		
	Nombre d'études	Nombre d'études avec des résultats significatifs	Étendue des associations parmi les études significatives	Nombre d'études	Nombre d'études avec des résultats significatifs	Étendue des associations parmi les études significatives
Antécédent familiale de diabète	1 ⁷⁶	1	4,60	9 ^{62 68 70 77 85 87-90}	9	1,68-9,30
Poids avant la grossesse (IMC);						
Poids insuffisant (IMC < 20 kg/m ²);						
R : poids standard, IMC 20,0-24,9	16 ⁹¹	7	0,75 (0,69-0,82) ^a	6 ^{60 91 92}	3	0,67 (0,52-0,88) ^a
R : poids standard, IMC 18,5-24,9	-	-	-	2 ^{72 93}	1	0,65
Surpoids, IMC 25-29,9 kg/m ²						
R : poids standard, IMC 20,0-24,9	17 ⁹¹	11	1,97 (1,77-2,19) ^a	6 ^{60 91 92}	6	1,83 (1,58-2,12) ^a
R : poids standard, IMC < 18,5-24,9	-	-	-	2 ^{72 93}	2	1,37-2,17
R : poids standard/insuffisant, IMC <25	34 ⁹¹	31	2,95 (2,68-3,24)	4 ^{62 77 91}	2	5,61 (2,35-13,44) ^a
Obèse, IMC > 30 kg/m ²						
R : poids standard, IMC 20-24,9	31 ⁹¹	26	3,76 (3,31-4,28) ^a	6 ^{60 91 92}	6	3,52 (3,24-3,64) ^a
R : poids standard, IMC 18,5-24,9	-	-	-	3 ^{72 93 94}	3	2,04-5,57
R : poids standard/insuffisant, IMC <25	-	-	-	2 ^{62 63}	2	2,26-6,10
Grandeur (stature)						
< 160 cm (R : ≥ 160)	1 ⁵⁵	1	1,95	3 ^{70 95 96}	3	1,60-2,04
> 170 cm						
R : ≤ 160	-	-	-	1 ¹⁰¹	1	0,40
R : 155-170	1 ⁵⁵	1	0,91	-	-	-
Dépression						
Avant la grossesse	-	-	-	1 ⁹⁷	1	1,17
Pendant la grossesse	-	-	-	2 ^{98 99}	1	1,69-1,85
Hypertension chronique	-	-	-	5 ^{57 58 66 72 100}	3	1,60-2,03

R : référence; DG : diabète gestationnel; IMC : indice de masse corporelle.

^a Résultats provenant d'une méta-analyse.

2.5 Impact de l'asthme sur le risque de diabète gestationnel

2.5.1 Mécanisme d'action

Certains mécanismes sous-jacents dans l'asthme peuvent augmenter le risque de DG. Premièrement, les exacerbations d'asthme peuvent causer une hypoxémie (diminution de la quantité d'oxygène transportée par le sang) et une hypoxie (inadéquation entre les besoins tissulaires et les apports en oxygène).¹⁰⁷ Ces phénomènes stimulent l'induction de plusieurs gènes pro-inflammatoires dans les macrophages et induisent une accumulation de macrophages dans les sites d'hypoxie. Cette accumulation produit une inflammation qui mène à une résistance à l'insuline dans les tissus périphériques. Le manque en oxygène peut également initier un stress du réticulum endoplasmique dans les îlots pancréatiques entraînant la mort des cellules β pancréatiques.¹⁰⁸ Par la suite, les cytokines inflammatoires présentes dans l'asthme peuvent entraîner une résistance à l'insuline par leurs interactions avec les récepteurs à l'insuline. En effet, la liaison du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α à son récepteur (TNFR1) inhibe la phosphorylation du résidu sérine de la protéine substrat du récepteur à l'insuline (IRS) et active les voies de régulation intracellulaires kinase β I κ B (IKK β)/facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et c-Jun N-terminal kinase (JNK) qui viennent inhiber la protéine IRS du récepteur à l'insuline. Également, la liaison de l'interleukine (IL)-1 à son récepteur (IL-1R) ou la liaison de l'IL-18 à son récepteur (IL-18R) induit la production de la protéine kinase régulatrice extracellulaire (ERK1/2) qui diminue l'expression de la protéine IRS du récepteur à l'insuline. La liaison aux récepteurs active la voie de régulation intracellulaire IKK β /NF- κ B qui vient inhiber la protéine IRS du récepteur à l'insuline. Finalement, la liaison de l'IL-6 au complexe IL-6R α /protéine gp130 induit la production des protéines suppresseurs du signal des cytokines (SOCS1 et SOCS3) qui lient une ubiquitine à la protéine IRS du récepteur à l'insuline.¹⁰⁹

2.5.2 Études

Toutes les études que nous avons trouvées dans la littérature scientifique ayant évalué le risque de DG en association avec l'asthme pendant la grossesse sont résumées au Tableau 14. Pour chacune des études, le premier auteur, l'année de publication, le devis, la source des données, les groupes de comparaison, la taille d'échantillon, les définitions d'asthme et de DG utilisées, les analyses statistiques effectuées incluant, s'il y a lieu, les variables d'ajustement prises en considération dans les modèles statistiques et les résultats principaux sont rapportés.

D'abord, l'association entre l'asthme et le DG a été évaluée à l'aide d'une méta-analyse effectuée par Wang *et al* incluant 19 études observationnelles publiées entre 1975 et 2012.⁷ Les auteurs ont observé un risque de DG plus élevé chez les femmes asthmatiques (n=99 700) que chez les femmes non-asthmatiques (n=1 304 675; risque relatif [RR]=1,39; IC 95 % : 1,17-1,66). Par contre, cette méta-analyse comprenait des études dont les résultats étaient non ajustés pour des variables confondantes. Un biais de confusion se caractérise par une erreur systématique dans l'estimation d'une association entre une exposition et une issue, puisqu'une variable de confusion n'a pas été prise en compte dans le test statistique.¹¹⁰ Une variable est dite confondante lorsqu'elle est associée à la fois avec l'exposition et l'issue perturbant ainsi l'association étudiée.¹¹¹ Ainsi, l'augmentation du risque de DG observée chez les femmes asthmatiques pourrait être biaisée par des variables confondantes telles que l'obésité et le tabagisme qui sont des facteurs de risque de l'asthme et du DG. Cependant, une analyse d'un sous-groupe de quatre études dans lesquelles l'ajustement pour des variables potentiellement confondantes a été effectué et a trouvé une association positive entre l'asthme et le DG (rapport de cotes ajusté [aOR]=1,66; intervalle de

confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,53-1,79). Deux autres études observationnelles^{5 6} ont par la suite évalué cette association à l'aide de modèles d'équations d'estimations généralisées ajustés pour certains facteurs possiblement confondants et ont trouvé également un risque accru de DG chez les femmes asthmatiques (n=206 468 et n=27 999, respectivement) par rapport aux femmes non-asthmatiques (n=17 044 et n=12 971, respectivement) (Mendola *et al*⁶ : aOR=1,11; IC 95 % : 1,03-1,19 et Blais *et al*⁵ : aOR=1,17; IC 95 % : 1,08-1,28). Malgré les biais présents dans les études se retrouvant dans la littérature scientifique, l'association estimée entre l'asthme et le DG demeure constante. Il est donc possible de conclure qu'une femme enceinte ayant de l'asthme peut présenter de 11 à 66 % plus de risque de développer le DG qu'une femme enceinte non-asthmatique.

Tableau 14 : Résumé des études évaluant l'association entre l'asthme et le diabète gestationnel

Article /Design	Source des données	Groupes de comparaison	Définition de l'asthme	Définition du DG	Analyses statistiques/Résultats
Blais, 2014 ⁵ Cohorte rétrospective observationnelle	3 banques de données administratives (MED-ECHO, RAMQ, Fichier des événements démographiques du Québec) Canada 1990-2002	Non-asthmatiques (n=27 999) (Référence) Asthmatiques (n=12 971)	≥ 1 Dx d'asthme (code CIM-9 : 493, excepté 493.2) enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO et ≥ 1 prescription délivrée d'un Rx antiasthmatic 2 ans avant ou pendant la grossesse	≥ 1 Dx de DG ou de diabète mellitus (codes CIM-9 : 250.0-250.9, 648.0 ou 271.3) enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO ou ≥ 1 prescription délivrée d'un Rx antidiabétique recommandé durant la grossesse après la 24 ^e semaine de grossesse	Modèle d'équations d'estimation généralisées ajusté* aOR= 1,17 (1,08-1,28)
Wang, 2014 ⁷ Méta-analyse	PubMed, Embase, Cochrane Clinical Trials Register et CINAHL 1975-2012 19 études incluses	Non-asthmatiques (n=1 304) (Référence) Asthmatiques (n=99 700)	Dx d'asthme effectué par un médecin, Dx d'asthme basé sur les codes diagnostics dans les banques de données ou un asthme remplissant les critères de la Société thoracique américaine	Définition du DG différente selon les études, mais principalement basée sur un Dx effectué par un médecin et sur les codes diagnostics dans les banques de données	Modèle à effet aléatoire et test du chi-carré et statistique I ² pour évaluer l'hétérogénéité RR=1,39 (1,17-1,66) I ² =88,4 %; p < 0,001
Mendola, 2013 ⁶ Cohorte rétrospective observationnelle	Dossier médical électronique provenant du « Consortium on Safe Labor » États-Unis 2002-2008	Non-asthmatiques (n=206 468) (Référence) Asthmatiques (n=17 044)	Dx présent dans le dossier médical électronique à n'importe quel moment	Dx présent dans le dossier médical électronique pendant la grossesse	Modèle d'équations d'estimation généralisées ajusté aOR=1,11 (1,03-1,19)

DG : diabète gestationnel; MED-ECHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; Dx : diagnostic; CIM-9 : Classification internationale des maladies, 9^e révision; Rx : médicament; aOR : rapport de cotes ajusté; IMC : indice de masse corporelle; RR : risque relatif.

* Ajusté pour l'âge, l'aide financière de dernier recours 1 an avant ou pendant la grossesse, la parité, une grossesse multiple, l'hypertension induite par la grossesse et l'hypertension chronique

† Ajusté pour le site, l'âge maternel, la race, l'état matrimonial, l'IMC avant la grossesse, le statut d'assurance, l'utilisation de cigarette et d'alcool pendant la grossesse, la présence d'une maladie chronique et la parité.

2.6 Impact de la sévérité et de la maîtrise de l'asthme sur le risque de diabète gestationnel

Il est important d'évaluer l'association entre la sévérité et la maîtrise de l'asthme et le risque de DG afin d'en tenir compte dans les analyses pour diminuer le biais de confusion potentielle si une association est présente. La section suivante rapporte toutes les études trouvées dans la littérature scientifique ayant évalué cette association.

Le premier auteur, l'année de publication, le devis, la source des données, les groupes de comparaison, la taille d'échantillon, les définitions de l'asthme, de la sévérité/maîtrise de l'asthme et de DG utilisées, les analyses statistiques effectuées incluant, s'il y a lieu, les variables d'ajustement prises en considération dans les modèles statistiques et les résultats principaux sont rapportés au Tableau 15 pour chacune des études trouvées dans la littérature scientifique ayant évalué le risque de DG en association avec la sévérité de l'asthme et au Tableau 16 pour la maîtrise de l'asthme.

2.6.1 Sévérité de l'asthme

Sept études trouvées dans la littérature scientifique ont évalué l'association entre la sévérité de l'asthme et le DG. Néanmoins, la majorité de ces études comportaient d'importants biais et ainsi, des preuves limitées sur l'association étudiée. D'abord, la prévalence de DG selon la sévérité de l'asthme a été mesurée à l'aide d'une méta-analyse regroupant 3 études observationnelles dans laquelle les femmes avec un asthme modéré ou sévère ($n=4\,557$) avaient un risque accru de DG ($RR=1,19$; IC 95 % : 1,06-1,33) en comparaison avec les femmes avec un asthme léger ($n=18\,415$)⁷. Toutefois, les études incluses dans cette méta-analyse n'étaient pas spécifiquement construites pour évaluer cette association et ainsi, présentaient des résultats non ajustés. Cependant,

il y a 4 études observationnelles publiées dans la littérature scientifique spécifiquement construites pour étudier l'association entre la sévérité de l'asthme et le DG qui n'ont pas été incluses dans la méta-analyse.^{5 19 112 113} D'abord, Perlow *et al*¹¹² ont observé que les asthmatiques stéroïdes dépendants (n=31), c'est-à-dire ayant une utilisation de CSO à long terme pendant la grossesse, n'ont aucun risque accru de DG (RR=4,6; IC 95 % : 0,7-34,9) comparés aux asthmatiques non stéroïdes dépendants (n=50). Par contre, les résultats de cette étude n'étaient pas ajustés pour des variables possiblement confondantes et la taille d'échantillon n'était pas suffisamment grande pour observer des différences statistiquement significatives entre les 2 groupes. Ensuite, 2 études ont comparé la sévérité de l'asthme en se basant sur l'utilisation de médicaments chez les femmes asthmatiques en comparaison avec des femmes non-asthmatiques.^{19 113} Kallen *et al*¹¹³ ont observé un risque plus élevé de DG chez les femmes utilisant 2 et 3 médicaments antiasthmatiques lors de la première visite médicale (population générale : n=7 704 ; référence, 1 médicament : n=139; aOR=1,17; IC 95 % : 0,99-1,38, 2 médicaments : n=106; aOR=1,39; IC 95 % : 1,14-1,68 et 3 médicaments : n=24; aOR=1,59; IC 95 % : 1,06-2,37). Tata *et al*¹⁹ n'ont observé aucune association entre la sévérité de l'asthme dans l'année précédant la grossesse selon l'utilisation de médicaments antiasthmatiques (au moins 1 prescription) et le risque de DG (non-asthmatiques : n=180 325; référence, asthmatiques non traités : n=17 604; aOR=1,08; IC 95 % : 0,87-1,33, asthmatiques traités avec des BACA : n=3 409; aOR=0,63; IC 95 % : 0,36-1,11 et asthmatiques traités avec des CSI/BALA : n=6 305; aOR=1,05; IC 95 % : 0,79-1,41). Par contre, ces 2 dernières études comportaient des faiblesses méthodologiques. Premièrement, la comparaison avec des femmes non-asthmatiques ne permettait pas de différencier l'effet de la sévérité de l'asthme de l'effet de l'asthme comme tel. Ensuite, la sévérité de l'asthme basée sur l'utilisation d'un type de médicament ne permettait pas de différencier les effets des médicaments de l'effet de la sévérité de l'asthme. Finalement, Blais *et al*⁵ ont mesuré la sévérité de l'asthme 1 an avant la 20^e semaine

de grossesse selon la dose moyenne journalière de CSI, l'ajout d'un autre médicament d'entretien, le nombre de doses moyennes hebdomadaire de BACA ainsi que les exacerbations des symptômes de l'asthme mesurées selon une hospitalisation ou une utilisation de CSO. Ils n'ont observé aucune association entre la sévérité de l'asthme et le risque de DG (asthme léger : n=10 959; référence, asthme modéré : n=1 591; aOR=0,72; IC 95 % : 0,72-1,15 et asthme sévère : n=425; aOR=1,07; IC 95 % : 0,75-1,53). Cette étude a effectué une comparaison entre femmes asthmatiques, possédait une grande taille d'échantillon, a ajusté les données pour certaines variables possiblement confondantes et avait une définition de la sévérité de l'asthme non basée uniquement sur l'utilisation de médicaments antiasthmatiques. Il s'agit donc de notre meilleure estimation de l'association entre la sévérité de l'asthme et le risque de DG, suggérant qu'il n'y ait pas d'association. Par contre, il y a un besoin de plus d'études pour pouvoir conclure sur cette association.

2.6.2 Maîtrise de l'asthme

Cinq études trouvées dans la littérature scientifique ont évalué l'association entre la maîtrise de l'asthme et le DG. Par contre, la majorité de ces études comportaient également d'importants biais et des preuves limitées sur l'association étudiée. La prévalence de DG selon la maîtrise de l'asthme a été mesurée dans une méta-analyse regroupant 2 études observationnelles publiées entre 1975 et 2012. Wang *et al*⁷ ont observé que les femmes ayant eu une exacerbation d'asthme pendant la grossesse (n=512) n'étaient pas plus à risque de développer le DG (RR=2,02; IC 95 % : 0,82-4,95) que les femmes n'ayant pas eu une exacerbation d'asthme pendant la grossesse (n=72). Par contre, les études incluses dans la méta-analyse n'ont effectué aucun ajustement pour les variables possiblement confondantes. Il y a 3 études observationnelles non incluses dans la méta-analyse qui ont également évalué le risque de DG en association avec la maîtrise de l'asthme.^{5 19 114} Blais *et al*⁵

ont défini un asthme non maîtrisé comme au moins une exacerbation modérée ou sévère (une visite à l'urgence ou une hospitalisation reliée à l'asthme ou une prescription délivrée de CSO pour une courte durée) et au moins 3 doses de BACA par semaine pour un asthme léger et au moins 10 doses de BACA par semaine pour un asthme modéré et sévère. Les auteurs n'ont trouvé aucune association avec le DG (aOR=1,06; IC 95 % : 0,89-1,25) parmi les femmes ayant un asthme non-maîtrisé (n=4 311) en comparaison avec les femmes ayant un asthme maîtrisé (n=8 664). Tata *et al*¹⁹ n'ont pas trouvé un risque plus élevé de DG chez les femmes asthmatiques avec au moins une exacerbation (un code pour une exacerbation ou une prescription de CSO) dans l'année précédant la grossesse (n=1 777) en comparaison avec les femmes non-asthmatiques (n=180 325; aOR=1,22; IC 95 % : 0,74-2,01) et n'ont trouvé aucune association avec le DG chez les femmes asthmatiques sans exacerbations en comparaison avec les femmes non-asthmatiques (n=25 541; aOR=1,00; IC 95 % : 0,84-1,18). La comparaison avec les femmes non-asthmatiques ne permet pas de différencier l'effet de l'asthme de l'effet de la maîtrise de l'asthme ce qui aurait tendance à surestimer la mesure de l'association. Finalement, Kallen *et al*¹⁴ ont observé une association avec le DG chez les femmes asthmatiques non-maîtrisées (une hospitalisation reliée à l'asthme avant ou après l'accouchement) avec un diagnostic d'asthme rapporté à la première visite médicale (n=2 194; aRR=2,44; IC 95 % : 1,70-3,52) en comparaison avec toutes les naissances enregistrées dans la banque de données (n=1,32 million). Ils ont également observé un risque accru de DG chez les femmes asthmatiques maîtrisées (aucune hospitalisation reliée à l'asthme avant ou après l'accouchement avec un diagnostic d'asthme rapporté à la première visite médicale) (n=23 641; aRR=1,34; IC 95 % : 1,15-1,56) en comparaison avec toutes les naissances enregistrées dans la banque de données (n=1,32 million). Selon les études publiées dans la littérature scientifique, la maîtrise de l'asthme n'est pas associée avec un risque accru de DG. Cependant, les comparaisons

sont effectuées avec les femmes non-asthmatiques ce qui ne permet pas de conclure avec assurance sur l'association entre la maîtrise de l'asthme et le risque de DG.

Tableau 15 : Résumé des études évaluant l'association entre la sévérité de l'asthme et le diabète gestationnel

Article /Design	Source des données	Groupes de comparaison	Définition de l'asthme	Définition de la sévérité de l'asthme	Définition du DG	Analyses statistiques /Résultats
Blais, 2014 ⁵ Cohorte rétrospective observationnelle	3 banques de données administratives (MED-ECHO, RAMQ, Fichier des événements démographiques du Québec) Canada 1990-2002	Asthme léger (n=10 959) (Référence), asthme modéré (n=1 591) et asthme sévère (n=425) 1 an avant la 20 ^e semaine de grossesse	≥ 1 Dx d'asthme enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO et ≥ 1 prescription délivrée d'un Rx antiasthmatisant 2 ans avant ou pendant la grossesse	Asthme léger : ≤ 500 µg par jour de CSI en monothérapie ou ≤ 250 µg par jour de CSI en combinaison avec un autre médicament d'entretien et < 3 doses de BACA par semaine ou 4-10 doses de BACA et aucune exacerbation modérée ou sévère (une visite à l'urgence ou une hospitalisation reliée à l'asthme ou une prescription délivrée de CSO pour une courte durée) Asthme sévère : > 1 000 µg par jour de CSI avec > 2 doses de BACA par semaine ou avec ≥ 1 exacerbation modérée ou sévère ou de moins grandes doses de CSI avec > 10 doses de BACA par semaine et avec ≥ 1 exacerbation modérée ou sévère Asthme modéré : si les femmes ne sont pas dans les catégories asthme léger et asthme sévère	≥ 1 Dx de DG ou de diabète mellitus enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO ou ≥ 1 prescription délivrée d'un Rx antidiabétique recommandé durant la grossesse (glyburide, metformine ou insuline) après la 24 ^e semaine de grossesse	Modèles d'équations d'estimation généralisées ajustés* Asthme modéré : aOR= 0,91 (0,72-1,15) Asthme sévère : aOR= 1,07 (0,75-1,53)
Wang, 2014 ⁷ Méta-analyse	PubMed, Embase, Cochrane Clinical Trials Register et CINAHL 1975-2012 3 études incluses	Asthme léger (n=18 415) (Référence) Asthme modéré ou sévère (n=4 557)	Dx d'asthme effectué par un médecin, Dx d'asthme basé sur les codes diagnostics dans les banques de données ou un asthme remplissant les critères de la Société thoracique américaine	Définition de la sévérité de l'asthme différente selon les études, mais principalement basée sur les manifestations de l'asthme (symptômes, exacerbations) et sur l'utilisation de Rx antiasthmatisants	Définition du DG différente selon les études, mais principalement basée sur un Dx effectué par un médecin et sur les codes diagnostics dans les banques de données	Modèle à effet aléatoire et statistique I ² pour évaluer l'hétérogénéité RR=1,19 (1,06–1,33) I ² =65,5 %

Article /Design	Source des données	Groupes de comparaison	Définition de l'asthme	Définition de la sévérité de l'asthme	Définition du DG	Analyses statistiques /Résultats
Kallen, 2007 ¹¹³ Cohorte rétrospective observationnelle	Swedish Medical Birth Register Suède 1995-2004	Population (n=7 704) (Référence) 1 Rx (n=139) 2 Rx (n=106) ≥ 3 Rx (n=24)	Définition non rapportée dans l'article	Utilisation de Rx antiasthmatique (classe ATC R03) à la 1 ^{re} visite prénatale Note : Un nombre plus élevé de Rx utilisé représente possiblement une sévérité plus élevée de l'asthme	Définition non rapportée dans l'article	Test de Mantel-Hanszel ajusté† 1 Rx : aOR=1,17 (0,99-1,38) 2 Rx : aOR=1,39 (1,14-1,68) ≥ 3 Rx : aOR=1,59 (1,06-2,37)
Tata, 2007 ¹⁹ Cohorte rétrospective observationnelle	Dossier médical électronique provenant de la banque de données périnatales informatisées « Health Improvement Network » Angleterre 1988-2004	Non-asthmatiques (n=180 325) (Référence) Asthmatiques non traités (n=17 604) Asthmatiques traités avec des BACA (n=3 409) Asthmatiques traités avec des CSI/BALA (n=6 305)	Dx présent à n'importe quel moment dans le dossier médical électronique	Sévérité de l'asthme dans l'année précédant la grossesse selon l'utilisation de Rx (≥ 1 prescription)	Dx présent dans le dossier médical électronique pendant la grossesse	Régressions logistiques ajustées§ Asthmatiques non traités : aOR=1,08 (0,87-1,33) Asthmatiques traités avec des BACA : aOR=0,63 (0,36-1,11) Asthmatiques traités avec des CSI/BALA : aOR=1,05 (0,79-1,41)
Perlow, 1992 ¹¹² Cas-témoins observationnel	Banque de données périnatales informatisées États-Unis 1985-1990	Asthmatiques non stéroïdes dépendants (n=50) (Référence) Asthmatiques stéroïdes dépendants (n=31)	Dx présent à n'importe quel moment dans le dossier médical électronique	Stéroïdes dépendants : utilisation de CSO à long terme pendant la grossesse	Définition non rapportée dans l'article	Test du chi-carré RR=4,6 (0,7-34,9) p=0,1

DG : diabète gestationnel; MED-ECHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; Dx : diagnostic; CIM-9 : classification internationale des maladies, 9^e révision; Rx : médicament; CSI :

corticostéroïdes inhalés; BACA : β 2-agonistes à courte durée d'action; CSO : corticostéroïdes oraux; aOR : rapport de cotes ajusté; RR : risque relatif; ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique; IMC : indice de masse corporelle; BALA : β 2-agonistes à longue durée d'action.

* Ajusté pour l'âge, l'aide financière de dernier recours 1 an avant ou pendant la grossesse, la parité, une grossesse multiple, l'hypertension induite par la grossesse et l'hypertension chronique.

† Ajusté pour l'année de la naissance, l'âge, la parité, le tabagisme et les années d'infécondité involontaire.

§ Ajustée selon l'âge maternel, les habitudes de tabagisme et l'IMC avant la grossesse.

Tableau 16 : Résumé des études évaluant l'association entre la maîtrise de l'asthme et le diabète gestationnel

Article /Design	Source des données	Groupes de comparaison	Définition de l'asthme	Définition de la maîtrise de l'asthme	Définition du DG	Analyses statistiques /Résultats
Blais, 2014 ⁵ Cohorte rétrospective observationnelle	3 banques de données administratives (MED-ECHO, RAMQ, Fichier des événements démographiques du Québec) Canada 1990-2002	Asthme maîtrisé (n= 8 664) (Référence) et asthme non maîtrisé (n= 4 311) 1 an avant la 20 ^e semaine de grossesse	≥ 1 Dx d'asthme (code CIM-9 : 493, excepté 493.2) enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO et ≥ 1 prescription délivrée d'un Rx antiasthmatisant 2 ans avant ou pendant la grossesse	Asthme non maîtrisé : ≥ 1 exacerbation modérée ou sévère (une visite à l'urgence ou une hospitalisation reliée à l'asthme ou une prescription délivrée de CSO pour une courte durée) et > 3 doses de BACA par semaine pour un asthme léger et > 10 doses de BACA par semaine pour un asthme modéré et sévère	≥ 1 Dx de DG ou de diabète mellitus (codes CIM-9 : 250.0-250.9, 648.0, 648.0 ou 271.3) enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO ou ≥ 1 prescription délivrée d'un Rx antidiabétique recommandé durant la grossesse après la 24 ^e semaine de grossesse	Modèle d'équations d'estimation généralisées ajusté* aOR= 1,06 (0,89-1,25)
Wang, 2014 ⁷ Méta-analyse	PubMed, Embase, Cochrane Clinical Trials Register et CINAHL 1975-2012 2 études	Pas d'exacerbation pendant la grossesse (n=512) (Référence) Exacerbation pendant la grossesse (n=72)	Dx d'asthme effectué par un médecin, Dx d'asthme basé sur les codes diagnostics dans les banques de données ou un asthme remplissant les critères de la Société thoracique américaine	Asthme requérant de l'épinéphrine et des corticostéroïdes oraux dans le service ambulatoire, l'urgence ou l'hôpital ou asthme non maîtrisé par les médicaments de secours habituels de la femme et qui a été traité en urgence	Dx de DG se retrouvant dans le dossier médical	Modèle à effet aléatoire et statistique I ² pour évaluer l'hétérogénéité RR=2,02 (0,82–4,95) I ² =0,0 %
Tata, 2007 ¹⁹ Cohorte rétrospective observationnelle	Banque de données périnatales informatisées « Health Improvement Network » Angleterre 1988-2004	Non-asthmatiques (n=180 325) (Référence) Asthmatiques avec exacerbation (n=1 777) Asthmatiques sans exacerbation (n=25 541)	Dx présent à n'importe quel moment dans le dossier médical électronique	Un code pour une exacerbation ou une prescription de corticostéroïdes oraux dans l'année précédant la grossesse	Dx présent dans le dossier médical électronique pendant la grossesse	Régressions logistiques ajustées† Asthmatiques avec exacerbation : aOR=1,22 (0,74-2,01) Asthmatiques sans exacerbation : aOR=1,00 (0,84-1,18)

Article /Design	Source des données	Groupes de comparaison	Définition de l'asthme	Définition de la maîtrise de l'asthme	Définition du DG	Analyses statistiques /Résultats
Kallen, 2000 ¹¹⁴ Cohorte rétrospective observationnelle	Swedish health registers (Medical birth registry (MBR) et Hospital Discharge Register (HDR)) Suède 1984-1995	Toutes les naissances (n=1 320 000) (Référence) Groupe all (n=36 985) Groupe MBR (n=23 641) Groupe HDR (n=11 150) Groupe MBR+HDR (n=2 194)	Dx d'asthme enregistré par la sage-femme à la première visite prénatale	All : Un Dx d'asthme avant ou pendant la grossesse MBR : Asthme rapporté à la 1 ^{re} visite prénatale et sans hospitalisation reliée à l'asthme avant ou après l'accouchement HDR: Hospitalisation reliée à l'asthme avant ou après l'accouchement sans Dx d'asthme rapporté à la 1 ^{re} visite prénatale MBR+HDR : Asthme rapporté à la 1 ^{re} visite prénatale et hospitalisation reliée à l'asthme avant ou après l'accouchement	Définition non rapportée dans l'article	Test de Mantel-Haenszel stratifié pour l'année de la naissance, l'âge et la parité « All » : aRR=1,40 (1,26-1,57) « MBR » : aRR=1,34 (1,15-1,56) « HDR » : aRR=2,11 (1,55-2,87) « MBR+HDR » : aRR=2,44 (1,70-3,52)

DG : diabète gestationnel; MED-ECHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; Dx : diagnostic; CIM-9 : classification internationale des maladies, 9^e révision; Rx : médicament; CSO : corticostéroïdes oraux; BACA : β 2-agonistes à courte durée d'action; aOR : rapport de cotes ajusté; RR : risque relatif; IMC : indice de masse corporelle; aRR : risque relatif ajusté.

* Ajusté pour l'âge, l'aide financière de dernier recours 1 an avant ou pendant la grossesse, la parité, une grossesse multiple, l'hypertension induite par la grossesse et l'hypertension chronique

†Ajustée selon l'âge maternel, le tabagisme et l'IMC avant la grossesse

2.7 Impact des médicaments antiasthmatiques sur le risque de diabète gestationnel

2.7.1 Corticostéroïdes inhalés

2.7.1.1 Mécanisme d'action

Les corticostéroïdes peuvent contrer certains effets de l'insuline au niveau des muscles, des tissus adipeux et du foie. Ils diminuent la vasodilatation, augmentent la lipolyse et diminuent la translocation des GLUT-4 (transporteur du glucose dans la cellule) dans les muscles et les tissus adipeux ce qui a pour conséquence de diminuer la capture du glucose dans le sang. De plus, les corticostéroïdes augmentent la gluconéogenèse (production de glucose) dans le foie. Ces actions sont contraires à celles induites par l'insuline et mènent à l'augmentation de la concentration de glucose dans le sang ce qui peut développer une résistance à l'insuline et subséquemment, un diabète.¹⁷

2.7.1.2 Études

L'association entre les CSI et le risque de DG a été très peu étudiée avec seulement 2 études observationnelles avec comme objectif principal l'évaluation de cette association, mais qui comportaient de grandes faiblesses méthodologiques limitant les preuves de l'étude. Tata *et al*¹⁹ n'ont pas observé de risque plus élevé de DG chez les femmes asthmatiques exposées aux CSI dans l'année précédant la grossesse (n=6 305; aOR=1,05; IC 95 % : 0,79-1,41) en comparaison avec les femmes non-asthmatiques (n=180 325). Également, le groupe de comparaison était constitué de femmes non-asthmatiques ce qui peut surestimer la mesure de l'association puisque l'asthme a été démontré comme un facteur de risque du DG. De plus, les auteurs ont rapporté une prévalence de DG de seulement 0,6 %, ce qui suggère que l'identification des cas était incomplète. Donc, il est probable qu'un biais d'information non-différentiel entre les femmes exposées et les femmes non

exposées ait mené à une sous-estimation de l'OR. Ainsi, les biais présents dans cette étude ne permettent pas de tirer des conclusions sur cette association.

Alexander *et al*²⁰ n'ont pas observé un risque accru de DG chez les femmes asthmatiques utilisant des stéroïdes pendant la grossesse (n=139; aOR=2,5; IC 95 % : 0,6-10,6) en comparaison avec les femmes non-asthmatiques (n=13 709). Cependant l'estimation de l'association était basée sur 2 cas exposés de DG et donc, les informations récoltées ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions. De plus, le groupe de comparaison comprenait des femmes sans asthme ce qui peut mener à une surestimation de l'aOR. Aussi, les corticostéroïdes inhalés et systémiques étaient évalués conjointement. Nous pouvons supposer que si ces médicaments ont un effet sur le risque de DG, celui des corticostéroïdes systémiques serait plus important puisque la concentration sanguine est plus haute. L'association entre les CSI et le risque de DG serait alors surestimé dans cette étude. De plus, l'utilisation de corticostéroïdes était évaluée pendant toute la grossesse ce qui ne permet pas d'assurer que les femmes aient été exposées avant la survenue du DG, sous-estimant ainsi les associations étudiées. Le manque d'informations et la présence de ces biais ne nous permettent pas de conclure sur l'association entre l'utilisation des corticostéroïdes et le risque de DG.

Deux études observationnelles non spécifiquement menées pour évaluer l'association d'intérêt ont également été publiées.^{115 116} Cependant, aucune inférence statistique n'a été effectuée dans ces études quant à l'association entre la prise de CSI et le risque de DG. Breton *et al*¹¹⁵ ont observé une plus grande proportion de DG et ce de manière proportionnelle à la dose de CSI utilisée chez les femmes asthmatiques (0-250 µg/jour en équivalence de béclométhasone-chlorofluocarbène : n=4 140; pourcentage=8,7 %; RR=1,28 et >250 µg/jour : n=1 140;

pourcentage=10,1 %; RR=1,49) en comparaison avec les femmes asthmatiques ne prenant pas de CSI (n=7 724; pourcentage=6,8 %). Bakhierova *et al*¹¹⁶ ont également observé une plus grande proportion de DG chez les femmes asthmatiques utilisant des CSI pendant la grossesse (n=438; pourcentage=3,7 %; RR=1,61) en comparaison avec les femmes non-asthmatiques (n=303; pourcentage=2,3 %). Puisque certaines associations ont été mesurées sans inférence statistique et que les comparaisons sont effectuées avec des femmes non-asthmatiques, on ne peut pas conclure sur l'association entre CSI et le risque de DG.

2.7.2 β 2-agonistes à longue durée d'action

2.7.2.1 Mécanisme d'action

Les β 2-agonistes augmentent la production de glycogène par le foie, la production d'insuline et la capture du glucose dans les muscles et les tissus adipeux. Ainsi, ils induisent une hyperglycémie rapide qui peut mener à une résistance à l'insuline et par la suite, au diabète.¹⁸ Par contre, certaines données suggèrent que l'hyperglycémie liée à une utilisation chronique de β 2-agonistes pourrait éviter une production élevée d'insuline et ainsi, prévenir les épisodes d'hypoglycémie qui peuvent précéder un diabète. Ce phénomène augmenterait la sensibilité à l'insuline et pourrait prévenir le développement du diabète.¹⁸

2.7.2.2 Études

L'effet des BALA sur le risque de DG est très peu connu. En effet, aucune étude n'a été publiée dans laquelle l'objectif principal était d'examiner le risque de DG en association avec l'utilisation de BALA pendant la grossesse. Par contre, 3 études observationnelles ont rapporté la prévalence de DG parmi les femmes asthmatiques exposées aux BALA pendant la grossesse.

Cossette *et al*²² ont observé une plus grande proportion de DG chez les femmes asthmatiques utilisant des BALA pendant la grossesse (n=650; pourcentage=14,5 %; RR=1,53) en comparaison avec les femmes asthmatiques n'utilisant pas de BALA pendant la grossesse (n=6 726; pourcentage=9,5 %). Eltonsy *et al*²¹ ont observé une augmentation du risque de DG chez les femmes asthmatiques utilisant des BALA (n=165; RR=2,24; p < 0,001) en comparaison avec les femmes asthmatiques n'utilisant pas de BALA pendant le premier trimestre de grossesse (n=12 952). Finalement, Bakhireva *et al*¹⁶ ont observé une plus grande proportion de DG chez les femmes asthmatiques utilisant des β 2-agonistes (à courte ou longue durée d'action) pendant la grossesse (n=103; RR=3,09) en comparaison avec des femmes non-asthmatiques (n=303). Cependant, ces études n'ont pas été conçues pour étudier l'association entre l'exposition à un BALA et le DG. De plus, les comparaisons rapportées ont de grandes chances d'être biaisées par le niveau de sévérité de l'asthme puisque les utilisatrices de BALA, qui sont habituellement également exposées aux CSI, ont été comparées avec les femmes qui n'ont pas utilisé les BALA ce qui consiste à une combinaison de femme étant et n'étant pas exposés aux CSI. Selon les études publiées dans la littérature scientifique, l'utilisation de BALA pendant la grossesse semble augmenter le risque de DG. Néanmoins, des études conçues spécifiquement pour étudier l'association entre l'utilisation de BALA pendant la grossesse et le risque de DG avec une inférence statistique appropriée et une mesure d'exposition aux médicaments avant la survenue du DG sont nécessaires afin de conclure sur cette association.

Tableau 17 : Résumé des études évaluant l'association entre les corticostéroïdes inhalés et le diabète gestationnel

Article /Design	Source des données	Groupes de comparaison	Définition de l'asthme	Définition de l'exposition aux CSI	Définition du DG	Analyses statistiques/Résultats
Breton, 2010 ¹¹⁵ Cohorte rétrospective observationnelle	3 banques de données administratives (MED-ECHO, RAMQ, Fichier des événements démographiques du Québec) Canada 1990-2002	Asthmatiques ne prenant pas de CSI (n=7 724) (Référence) Asthmatiques prenant entre > 0-250 µg de CSI par jour (n=4 140) Asthmatiques prenant > 250 µg de CSI par jour (n=1 140)	≥ 1 Dx d'asthme (code CIM-9 : 493, excepté 493.2) enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO et ≥ 1 prescription délivrée d'un Rx antiasthmatic 2 ans avant ou pendant la grossesse	Utilisation de CSI pendant la grossesse catégorisée selon la dose journalière moyenne en équivalent de béclométasone-chlorofluocarbène	Définition non rapportée dans l'article	Aucune inférence statistique Asthmatiques ne prenant pas de CSI : 6,8% CSI > 0-250 µg/jour : 8,7%; RR=1,28 CSI > 250 µg/jour : 10,1%; RR=1,49
Tata, 2007 ¹⁹ Cohorte rétrospective observationnelle	Banque de données périnatales informatisées « Health Improvement Network » Angleterre 1988-2004	Non-asthmatiques (n=180 325) (Référence) Asthmatiques exposées aux CSI dans l'année précédant la grossesse (n=6 305)	Dx présent à n'importe quel moment dans le dossier médical électronique	≥ 1 prescription pour une CSI avec ou sans BALA dans l'année précédant la grossesse	Dx présent dans le dossier médical électronique pendant la grossesse	Régression logistique ajustée* aOR=1,05 (0,79-1,41)
Bakhireva, 2005 ¹¹⁶ Cohorte prospective observationnelle	Entrevue téléphonique effectuée par « Organization of Teratology Information Services » et le dossier médical de la mère Amérique du Nord 1998-2003	Non asthmatiques (n=303) (Référence) Asthmatiques utilisant des CSI pendant la grossesse (n=438)	Dx effectué par un médecin	Utilisation de CSI sans utilisation de corticostéroïdes systémiques à n'importe quel moment pendant la grossesse	Définition non rapportée dans l'article	Test du Chi-carré RR=1,61 p-value > 0,05
Alexander, 1998 ²⁰ Cohorte rétrospective observationnelle	Banque de données périnatales « Nova Scotia Atlee » Canada 1991-1993	Non-asthmatiques (n=13 709) (Référence) Asthmatiques utilisant des stéroïdes pendant la grossesse (n=139)	Dx présent dans le dossier médical électronique pendant la grossesse	Utilisation de stéroïdes avec ou sans autres Rx antiasthmatiques à n'importe quel moment pendant la grossesse	Dx présent dans le dossier médical électronique pendant la grossesse	Régression logistique ajustée† aOR=2,5 (0,6-10,6)

CSI : corticostéroïdes inhalés; DG : diabète gestationnel; MED-ECHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; Dx : diagnostic; CIM-9 : classification internationale des maladies, 9^e révision; Rx : médicament; RR : risque relatif; BALA : β 2-agonistes à longue durée d'action; aOR : rapport de cotes ajusté;

* Ajustée selon l'âge maternel, les habitudes de tabagisme et l'IMC avant la grossesse.

† Ajustée pour un diabète précédant, le statut tabagisme, la parité, un antécédent d'accouchement d'un bébé pesant > 4 080 g, le poids avant l'accouchement et l'âge maternel.

Tableau 18 : Résumé des études évaluant l'association entre les β 2-agonistes à longue durée d'action et le diabète gestationnel

Article /Design	Source des données	Groupes de comparaison	Définition de l'asthme	Définition de l'exposition aux BALA	Définition du DG	Analyses statistiques/ Résultats
Cossette, 2013 ²² Cohorte rétrospective observationnelle	Banques de données administratives du Québec (RAMQ et MED-ECHO) Canada 1998-2008	Asthmatiques n'utilisant pas de BALA pendant la grossesse (n=6 726) (Référence) Asthmatiques utilisant des BALA pendant la grossesse (n=650)	≥ 1 Dx d'asthme (code CIM-9 : 493, excepté 493.2 ou code CIM-10-CA : J45) enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO et ≥ 1 prescription d'un Rx antiasthmatic remplie durant l'année précédant la grossesse ou pendant la grossesse	≥ 1 prescription remplie de BALA pendant la grossesse	Définition non rapportée dans l'article	Aucune inférence statistique Asthmatiques n'utilisant pas de BALA : 9,5 % Asthmatiques utilisant des BALA : 14,5 %, RR=1,53
Eltonsy, 2011 ²¹ Cohorte rétrospective observationnelle	Banques de données administratives du Québec (RAMQ et MED-ECHO) Canada 1990-2002	Asthmatiques n'utilisant pas de BALA pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse (n=12 952) (Référence) Asthmatiques utilisant des BALA pendant le 1 ^{er} trimestre de grossesse (n=165)	≥ 1 Dx d'asthme (code CIM-9 : 493, excepté 493.2) enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO et ≥ 1 prescription délivrée d'un Rx antiasthmatic 2 ans avant ou pendant la grossesse	≥ 1 prescription remplie de BALA pendant le 1 ^{er} trimestre ou juste avant la grossesse	Définition non rapportée dans l'article	Test statistique non spécifié RR=2,24 p-value < 0,001
Bakhireva, 2005 ¹¹⁶ Cohorte prospective observationnelle	Entrevue téléphonique effectuée par « Organization of Teratology Information Services » et le dossier médical de la mère Amérique du Nord 1998-2003	Non asthmatiques (n=303) (Référence) Asthmatiques utilisant des β 2-agonistes pendant la grossesse (n=103)	Dx effectué par un médecin	Utilisation exclusive de β 2-agonistes à n'importe quel moment pendant la grossesse	Définition non rapportée dans l'article	Test du Chi-carré RR=3,09 p-value > 0,05

BALA : β 2-agonistes à longue durée d'action; DG : diabète gestationnel; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; MED-ECHO : Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière; Dx : diagnostic; CIM-9 : classification internationale des maladies, 9^e révision; CIM-10-CA : classification internationale des maladies, 10^e révision, Canada; Rx : médicament; RR : risque relatif

CHAPITRE 3 : Objectifs

L'objectif général de ce mémoire est d'évaluer le risque de DG associé à une exposition aux CSI et aux BALA pendant la grossesse.

3.1 Objectifs principaux spécifiques

1. Évaluer l'association entre la dose de CSI durant la grossesse et le risque de DG chez les femmes asthmatiques non-exposées aux BALA.
2. Évaluer l'association entre la prise de BALA durant la grossesse et le risque de DG chez les femmes asthmatiques exposées aux CSI.

3.2 Objectif secondaire

1. Évaluer le risque de DG en fonction de différentes options de traitement pour l'asthme, c.-à-d. les femmes traitées avec un CSI et un BALA comparées à celles traitées avec de plus hautes doses de CSI sans BALA.

CHAPITRE 4 : Méthodologie

Ce chapitre décrit la méthodologie utilisée afin de répondre aux objectifs de recherche et se divise en sept sections : la source des données, le devis de l'étude incluant la sélection de la cohorte, la définition du DG, la sélection des cas de DG et de leurs témoins, la définition de l'exposition aux médicaments antiasthmatiques, les variables potentiellement confondantes et les analyses statistiques effectuées. Les listes des diagnostics et des médicaments utilisés pour la définition des différentes conditions médicales se trouvent dans la section 4.9.

4.1 Source de données

La population de cette étude provient de la banque de données d'asthme et de grossesse du Québec (AGQ) qui a été construite à l'aide du croisement de deux banques de données administratives du Québec, soit la banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et la banque de données Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ECHO).

4.1.1 Banque de données de la Régie de l'assurance maladie du Québec

La RAMQ est un organisme régi par le ministre de la Santé et des Services sociaux (MSSS) du Québec qui a pour mission la gestion de l'assurance maladie de 7,9 millions de Québécois, dont 3,5 millions inscrits au régime public d'assurance médicaments en 2014.¹¹⁷ Plus précisément, la RAMQ gère l'admissibilité des personnes à l'assurance maladie et à l'assurance médicaments, rémunère les professionnels de la santé et assure une circulation sécuritaire de l'information. De

plus, les informations récoltées par la RAMQ sont accessibles au MSSS, aux chercheurs et aux différents acteurs du réseau avec l'accord de la Commission d'accès à l'information du Québec.¹¹⁷ Les résidents couverts par le régime public d'assurance médicaments incluent les personnes âgées de 65 ans et plus et les prestataires d'une aide financière de dernier recours depuis 1980 ainsi que les individus non couverts par une assurance médicaments privée depuis 1997, représentant approximativement 43 % de la population québécoise.^{117 118} De plus, 514 604 femmes âgées de 15 à 44 ans sont couvertes par le régime public d'assurance médicaments. Les informations sur les médicaments provenant des remboursements d'ordonnances par la RAMQ ont été trouvées complètes avec seulement 1 % de données manquantes et précises avec 83 % des ordonnances prescrites par un médecin se retrouvant dans la banque de données de la RAMQ.¹¹⁹ Également, les diagnostics provenant des services médicaux de la RAMQ ont été trouvés valides pour identifier l'asthme en comparaison avec les diagnostics se trouvant dans le dossier médical du patient¹²⁰. En effet, en utilisant comme définition d'asthme la présence d'au moins un diagnostic d'asthme enregistré dans la banque de données de la RAMQ pendant une période d'un an chez les patients âgés de 16 à 44 ans, la valeur prédictive positive (VPP), c'est-à-dire la probabilité que le patient ait de l'asthme lorsqu'un diagnostic d'asthme est enregistré, et la valeur prédictive négative (VPN), c'est-à-dire la probabilité que le patient n'ait pas d'asthme lorsqu'aucun diagnostic d'asthme n'est enregistré, étaient de 0,75 et 0,96 pour les pneumologues et de 0,67 et 0,99 pour les médecins de famille. De plus, lorsque la définition d'asthme correspondait à au moins deux diagnostics d'asthme enregistrés sur une période d'un an, la valeur prédictive positive augmentait à 0,77 pour les pneumologues et à 0,78 pour les médecins de famille.¹²⁰

Les données obtenues à partir de la banque de données de la RAMQ pour ce mémoire étaient divisées en quatre fichiers. Le fichier d'inscription des personnes assurées contenait le

numéro banalisé de l'individu qui représente le numéro d'assurance maladie (NAM) crypté, l'âge, l'année et le mois de naissance, le sexe, la région sociosanitaire et le code postal à 3 positions. Le fichier de période d'admissibilité au régime public d'assurance médicaments contenait le numéro banalisé de l'individu (NAM crypté), le code du programme médicament, le code du plan et la date de début et de fin d'admissibilité. Le fichier de services pharmaceutiques contenait le numéro banalisé de l'individu (NAM crypté), le code du programme de médicament, le code de plan, la date du service, le numéro d'identification du médicament (DIN), la classe du médicament dans la classification de l'American Hospital Formulary Service (AHFS), le code de dénomination commune, le code de forme, le code de teneur, la durée du traitement, la quantité de médicaments, le coût brut, la contribution de la personne assurée et la classe et la spécialité du prescripteur. Le fichier de services médicaux rémunérés à l'acte contenait le numéro banalisé de l'individu (NAM crypté), la classe et la spécialité du professionnel, le code d'acte, la date du service, le diagnostic selon la Classification internationale des maladies, 9^e révision (CIM-9), le type d'établissement, le montant facturé et la classe et la spécialité du professionnel référent.

4.1.2 Banque de données Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière

La banque de données MED-ECHO contient des données concernant les hospitalisations de courte durée et les chirurgies d'un jour survenues dans les centres hospitaliers québécois.¹²¹ Les données obtenues dans le cadre de ce mémoire étaient le numéro banalisé de l'individu qui représente également le NAM crypté, la date d'admission, la date de départ, la durée du séjour hospitalier, le diagnostic selon la Classification internationale des maladies, 10^e révision

canadienne (CIM-10-CA) depuis 2006 et diagnostic avec la CIM-9 avant 2006 et le type d'établissement.

4.1.3 Banque de données d'asthme et de grossesse du Québec

La cohorte de cette étude provient de la banque de données d'asthme et de grossesse du Québec (AGQ) qui contient toutes les grossesses de femmes asthmatiques et un échantillon aléatoire de grossesses de femmes non-asthmatiques (n=583 071).¹²² D'abord, les femmes asthmatiques (au moins un diagnostic d'asthme enregistré dans les banques de données MED-ECHO ou RAMQ dans les 2 années précédant un ou plusieurs accouchements) et les femmes non-asthmatiques (aucun diagnostic d'asthme enregistré dans les banques de données MED-ECHO ou RAMQ dans les 2 années précédant un ou plusieurs accouchements) ayant eu au moins un accouchement au Québec entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 mars 2010 ont été sélectionnés. Ensuite, les critères pour l'inclusion des grossesses de ces femmes dans la banque de données étaient les suivants : 1) grossesse provenant d'un accouchement dans un hôpital du Québec entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 mars 2010; 2) âge maternel de 15 ans et plus au début de la grossesse; 3) grossesse d'une durée gestationnelle entre 20 et 45 semaines; 4) pour les grossesses provenant de femmes asthmatiques : au moins un diagnostic d'asthme enregistré dans les banques de données MED-ECHO ou RAMQ dans les 2 années précédant l'accouchement et 5) pour les grossesses provenant de femmes non-asthmatiques : aucun diagnostic d'asthme enregistré dans les banques de données MED-ECHO ou RAMQ dans les 2 années précédant l'accouchement. La banque de données AGQ a été formée de toutes les grossesses de femmes asthmatiques remplissant les critères d'inclusion et d'un échantillon aléatoire des grossesses de 4 femmes non-asthmatiques pour chaque femme asthmatique.

Les services médicaux et les données d'hospitalisations ont été obtenus pour toutes les femmes incluses et les données sur les médicaments dispensés dans les pharmacies communautaires ont été obtenues pour les femmes couvertes par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ entre le 1^{er} janvier 1988 et le 31 mars 2010. La banque de données AGQ a été utilisée précédemment pour étudier l'impact des BALA et des CSI,¹²² la maîtrise de l'asthme¹²³ et l'assurance médicaments¹²⁴ sur la prévalence de malformations congénitales. La Commission d'accès à l'information a autorisé l'utilisation et le croisement des banques de données RAMQ et MED-ECHO. Notre étude a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal. La cohorte pour notre étude a été sélectionnée à partir de la banque de données AGQ et a été constituée de femmes enceintes asthmatiques seulement.

4.2 Devis de l'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte de femmes enceintes asthmatiques sélectionnées à partir de la banque de données AGQ. Les critères d'inclusion dans la cohorte étaient : 1) avoir eu un accouchement simple (naissance vivante ou mortinaissance) dans un hôpital du Québec enregistré dans la banque de données MED-ECHO entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 mars 2010; 2) mère asthmatique; 3) mère âgée entre 15 et 45 ans au début de la 20^e semaine de grossesse et 4) mère couverte par le régime public d'assurance médicaments de la RAMQ 1 an avant la 20^e semaine de grossesse et pendant le reste de la grossesse. La période de temps pour la sélection débutait en 1998, car l'année de la première prescription servie de BALA chez les femmes de la cohorte était en 2007. L'asthme maternel était défini par une hospitalisation reliée à l'asthme

enregistrée dans la banque de données MED-ECHO ou 2 services médicaux ambulatoires reliés à l'asthme enregistrés dans la banque de données de la RAMQ dans un intervalle de 2 ans ou moins entre 1988 et la 20^e semaine de grossesse. Cette définition opérationnelle de l'asthme a été précédemment trouvée exacte et valide pour identifier l'asthme dans les banques de données administratives de l'Ontario par rapport au dossier médical des patients.¹²⁵ Plus précisément, la sensibilité de cette définition, qui représente la proportion de patients étant défini comme asthmatique à l'aide des banques de données parmi ceux qui ont un diagnostic d'asthme dans leur dossier médical, était de 83,8 % (IC 95 % : 77,1-89,1) et la spécificité, qui est la proportion de patients n'étant pas définie comme asthmatique à l'aide des banques de données parmi les patients qui n'ont pas de diagnostic d'asthme dans leur dossier médical était de 76,5 % (IC 95 % : 71,8-80,8).

Une fois identifié asthmatique, le statut d'une femme restait inchangé pour les grossesses subséquentes. L'entrée dans la cohorte a été définie comme le début de la 20^e semaine de grossesse puisque les grossesses se terminant avant la 20^e semaine (due à un avortement ou une fausse-couche) n'étaient pas incluses dans la banque de données AGQ. Ceci permettait d'atténuer le risque du biais d'évènement index dû à la sélection d'une population selon une condition autre que celle étudiée.¹²⁶ En effet, si l'utilisation des CSI et des BALA était une cause de l'interruption de la grossesse, les cas de DG étant survenus avant la 20^e semaine de grossesse parmi les femmes qui ont accouché après la 20^e semaine de grossesse auraient moins de chances d'être exposés aux CSI et aux BALA, provoquant une sous-estimation de l'effet. Ce biais provient de la modification de la distribution des variables confondantes dans la population de l'étude (femmes avec une grossesse de 20 semaines ou plus) par rapport à celle de la population générale (toutes les grossesses). Ainsi, si la femme n'a pas eu d'avortement ou de fausse-couche, elle a plus de chance de ne pas avoir de

facteurs de risque d'avortement telle qu'un âge avancé et l'obésité qui sont également des facteurs de risque du DG. Ceci diminuerait donc le risque de DG chez ces femmes. Par contre, il est difficile de prédire l'impact du biais d'évènement index sur l'association entre la prise de CSI et de BALA pendant la grossesse et le risque de DG, puisque des facteurs protecteurs de l'avortement inconnus jusqu'à présent pourraient venir surestimer la mesure d'association. Néanmoins, la sélection des cas de DG à partir de la 20^e semaine de grossesse a permis de minimiser le biais d'évènement index. Afin d'observer l'impact du biais d'évènement index sur l'évaluation du risque de DG, une analyse de sensibilité sélectionnant aussi les cas de DG qui sont survenus avant la 20^e semaine de grossesse a été effectuée.

Les critères d'exclusion étaient : 1) au moins un diagnostic d'hypertension chronique, de diabète mellitus, de maladies rénales, de maladies cardiovasculaires ou de fibrose kystique ou au moins une ordonnance servie pour un médicament relié à une de ces conditions enregistré dans les banques de données MED-ECHO ou RAMQ 1 an avant la 20^e semaine de grossesse; 2) au moins un diagnostic de DG enregistré dans les banques de données MED-ECHO ou RAMQ entre le début et la 20^e semaine de grossesse et 3) au moins une prescription servie d'un médicament antiasthmatique peu prescrit pendant la grossesse (oxtriphylline, aminophylline, théophylline, montélukast, zafirlukast, nédocromil, cromoglycate ou kétotifène) enregistrée dans la banque de données RAMQ pendant la grossesse. S'il y avait une grossesse dans l'année précédant la 20^e semaine de la grossesse à l'étude, les diagnostics d'hypertension chronique, de diabète mellitus, de maladies rénales, de maladies cardiovasculaires ou de fibrose kystique et les médicaments reliés à une de ces conditions étaient seulement considérés à partir de la fin de la grossesse précédente. Les femmes avec une prescription de médicaments antiasthmatiques peu prescrits pendant la grossesse ont été exclues puisque la prise de ces médicaments ne pouvait pas être prise en compte dans les

analyses statistiques. Si plusieurs grossesses de la même femme étaient enregistrées dans la banque de données AGQ, seulement la grossesse éligible la plus récente était analysée afin d'éliminer la corrélation possible entre les grossesses de la même femme.

4.3 Définition du diabète gestationnel

Le DG a été défini par au moins un diagnostic de diabète mellitus ou de DG (voir Tableau 22) enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO ou au moins une prescription servie pour un médicament antidiabétique recommandé pendant la grossesse (metformine, insuline ou glyburide)⁴⁸ après la 20^e semaine de grossesse. Cette définition est basée sur celle de l'ADA⁹ qui n'exclut pas la possibilité que l'intolérance au glucose ait commencée avant la grossesse ou de manière concomitante, c'est pourquoi autant les diagnostics de diabète mellitus que les diagnostics de DG ont été considérés. Pour les femmes avec un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques enregistré dans les banques de données RAMQ ou MED-ECHO 1 an avant la 20^e semaine de grossesse ou durant le reste de la grossesse, le DG a été seulement défini sur la base des diagnostics puisque la metformine peut être également utilisée pour traiter cette condition. Cette définition opérationnelle a été révisée et approuvée par Évelyne Rey du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine qui est spécialisée en médecine obstétricale et dans le traitement des grossesses à risque.

4.4 Sélection des cas et des témoins

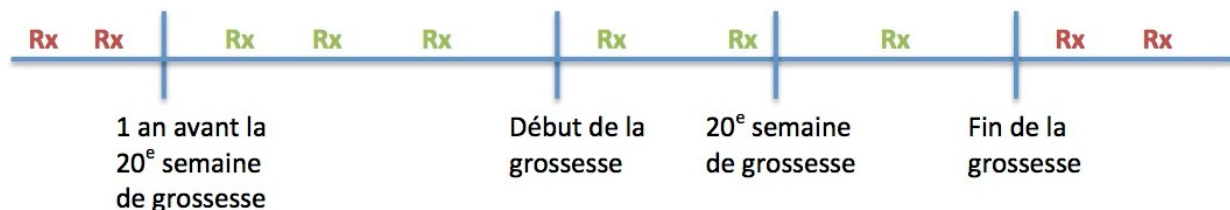
D'abord, tous les cas de DG ont été identifiés dans la cohorte et par la suite, tous les témoins possibles pour chaque cas. Les témoins incluait les grossesses de femmes à risque de développer le DG au moment où le cas a été identifié et étaient appariés aux cas par l'année de conception et l'âge gestationnel au moment où le cas a été identifié. La date index était définie par la date du premier indicateur de diabète (c.-à-d. un diagnostic enregistré ou une prescription servie après le premier jour de la 20^e semaine de grossesse) pour les cas et par la date de sélection pour les témoins. Avant de sélectionner les témoins, les grossesses ayant été exposées à un BALA sans CSI à la date index étaient exclues, car il s'agit d'un traitement non recommandé pour l'asthme.³ Après avoir appliqué les critères d'éligibilités, 30 témoins par cas ont aléatoirement été sélectionnés en utilisant la méthode d'échantillonnage par densité¹²⁷ par laquelle les grossesses pouvaient servir comme témoins pour plus d'un cas et les cas pouvaient servir comme témoins avant de devenir des cas.

4.5 Définition de l'exposition aux médicaments antiasthmatiques

L'exposition aux CSI et aux BALA a été mesurée à la date index afin de mieux représenter l'exposition aux médicaments avant la survenue du DG. Pour observer l'impact de la durée de l'exposition aux CSI et aux BALA sur le risque de DG, l'exposition entre l'entrée dans la cohorte et la date index a été considérée lors d'une analyse de sensibilité. Pour évaluer l'exposition aux CSI et aux BALA, une version modifiée d'un algorithme développé et utilisé auparavant dans des études a été utilisée.^{128 129} En résumé, les ordonnances de CSI et de BALA ont été utilisées afin d'estimer la durée de chaque prescription à partir du nombre de jours entre les renouvellements. Ensuite, la dose totale de la prescription a été calculée en équivalence de fluticasone propionate pour les CSI (Tableau 8 section 2.2.1.1) et en équivalence de salmétérol pour les BALA (Tableau

19). La dose journalière moyenne à la date index a été calculée en divisant la dose totale de la prescription par le nombre de jours de la durée estimée. Voici les étapes détaillées du calcul de la dose moyenne journalière :

Étape 1 : Sélectionner les ordonnances de CSI et de BALA dans l'année précédant la 20^e semaine de grossesse et durant le reste de la grossesse.

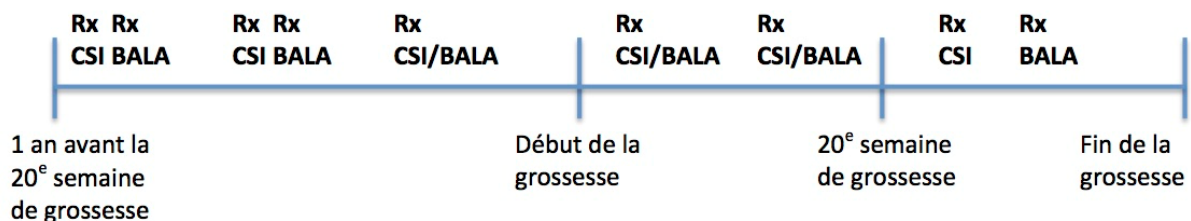


Rx : prescriptions incluses.

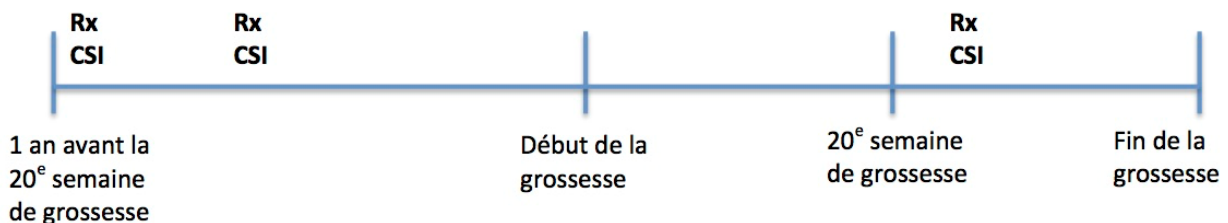
Rx : prescriptions non incluses.

Étape 2 : Séparer les prescriptions selon le type de médicaments prescrits : CSI, BALA et CSI/BALA en combinaison.

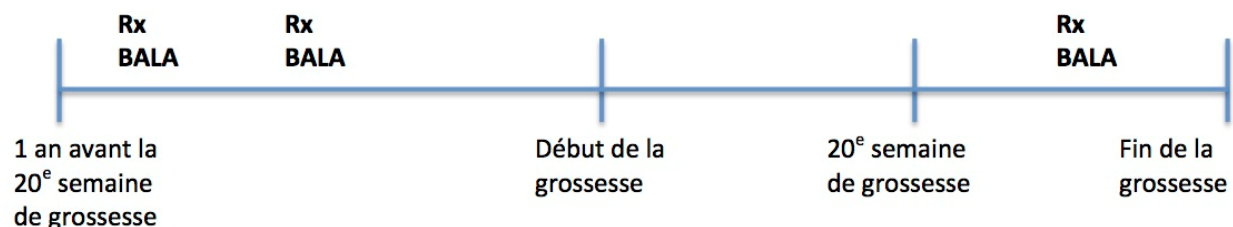
1. Toutes les prescriptions de CSI et de BALA d'une femme dans l'année précédant la 20^e semaine de grossesse et durant le reste de la grossesse



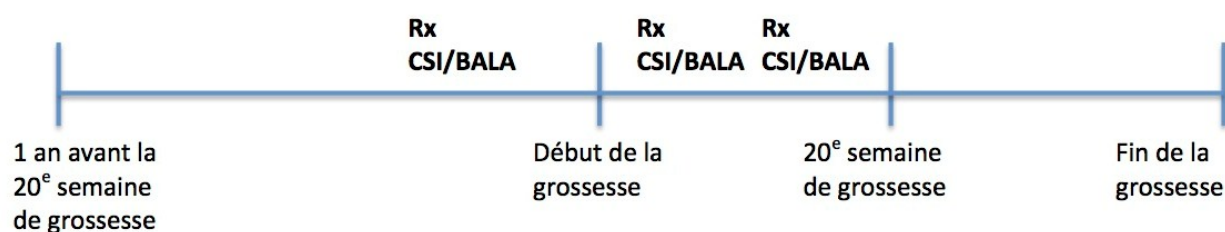
2. Prescriptions de CSI de cette femme



3. Prescriptions de BALA de cette femme



4. Prescriptions de CSI/BALA en combinaison de cette femme



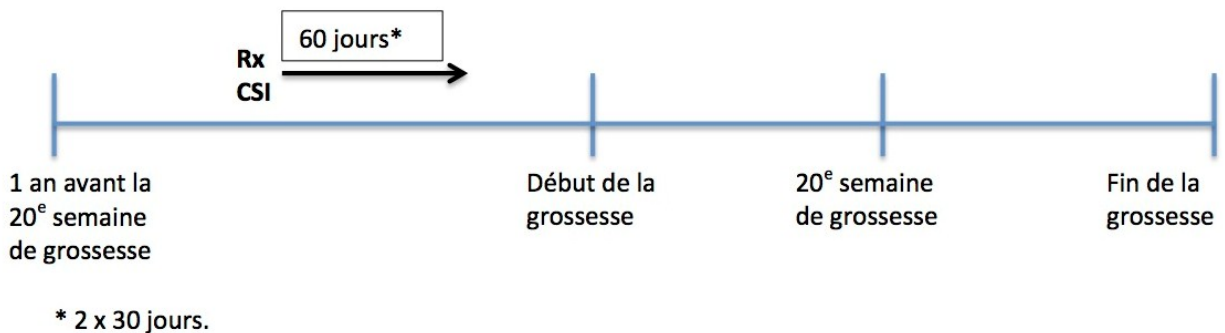
Étape 3 : Calculer le nombre de prescriptions servies dans l'année précédant la 20^e semaine de grossesse et durant le reste de la grossesse pour chaque type de médicaments.

Dans l'exemple précédent, il y avait 3 prescriptions de CSI, 3 de BALA et 3 de CSI/BALA en combinaison.

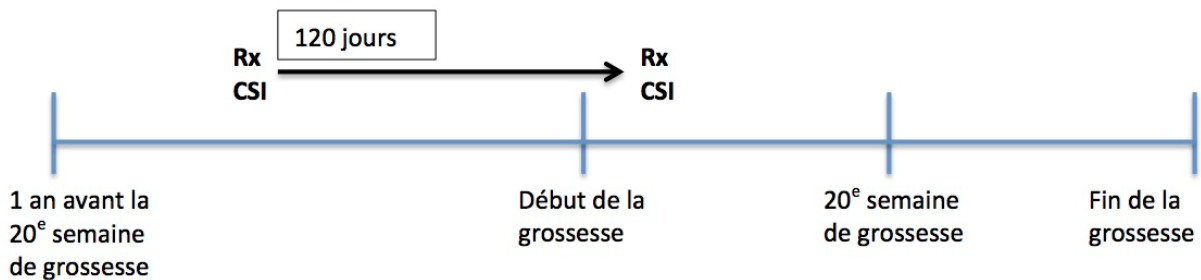
Étape 4 : Estimer la durée de chaque prescription selon le type de médicaments.

Si seulement 1 prescription a été servie dans l'année précédant la 20^e semaine de grossesse et durant le reste de la grossesse, la durée estimée est égale à X fois la durée de la prescription enregistrée dans la banque de données RAMQ : pour les CSI, X est égal à 2 et pour les LABA et la combinaison CSI/LABA, X est égale à 1,5. Ces valeurs proviennent du nombre de jours médian entre 2 prescriptions servies de manière consécutive parmi les femmes ayant au moins 2 prescriptions servies du type de médicaments étudié dans notre fichier de données. Par exemple, si la durée d'une

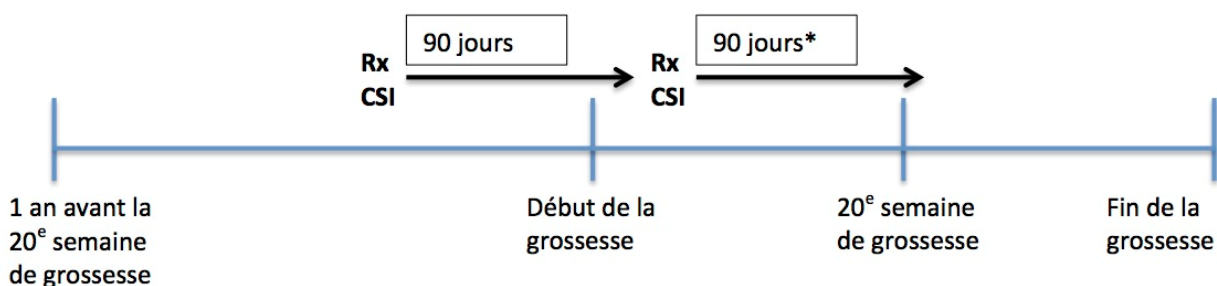
ordonnance de CSI enregistrée dans la banque de données de la RAMQ est de 30 jours, la durée estimée sera de 60 jours.



Si au moins 2 prescriptions étaient servies dans l'année précédant la 20^e semaine de grossesse et durant le reste de la grossesse, la durée estimée était égale au nombre de jours entre 2 prescriptions servies de manière consécutives.

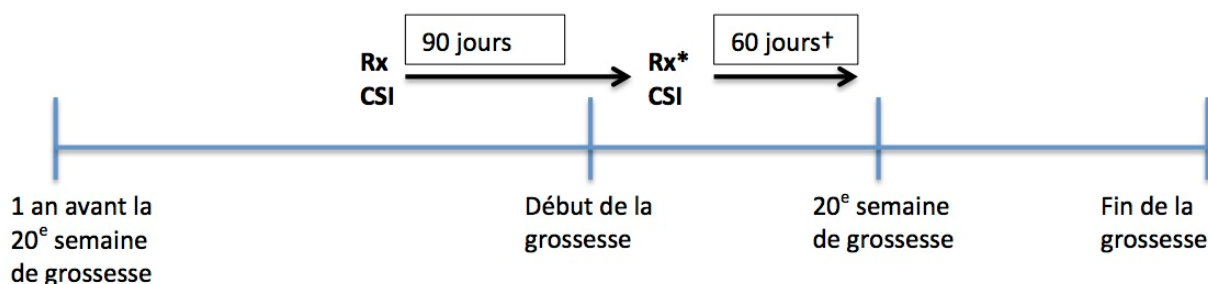


Pour la dernière prescription servie dans l'année précédant la 20^e semaine de grossesse et durant le reste de la grossesse, la dénomination commune et la dose de prescription précédente étaient comparées à celles de la dernière prescription servie. Si les 2 prescriptions avaient la même dénomination commune et la même dose, la durée estimée était égale à la durée estimée de la prescription précédente.



* Même dénomination commune et même dose que la prescription précédente de CSI.

Sinon, la durée estimée était égale à X fois la durée de la prescription enregistrée dans la banque de données RAMQ : pour les CSI, X est égal à 2 et pour les LABA et la combinaison CSI/LABA, X est égale à 1,5.



* Pas la même dénomination commune ou la même dose que la prescription précédente de CSI.

† 2 x 30 jours (Durée enregistrée dans la banque de données RAMQ).

Étape 5 : Transformer la dose prescrite totale (dose par inhalation multipliée par le nombre d'inhalations contenues dans l'inhalateur) pour chaque prescription en équivalence de fluticasone propionate pour un CSI et en équivalence de salmétérol pour un BALA.

Exemple : Une prescription de CSI budésonide avec 200 inhalations de 50 µg par inhalateur.

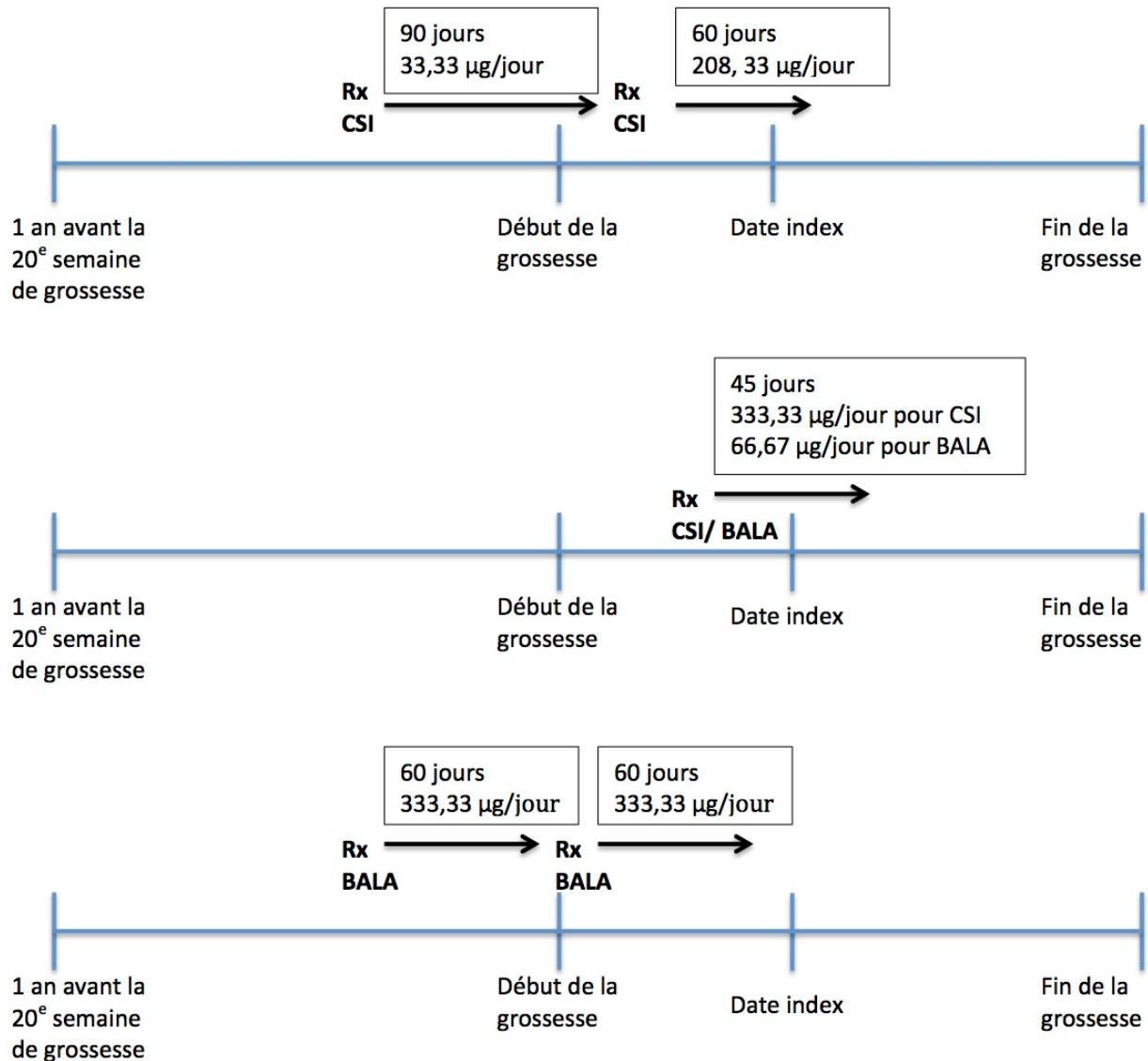
Dose prescrite totale = 50 (dose par inhalation) x 200 (nombre d'inhalations par inhalateur)

÷ 0,8 (équivalence du budesonide en fluticasone) = 12 500 µg

Étape 6 : Estimer la dose moyenne journalière d'une prescription en divisant la dose totale prescrite par la durée estimée en jours de la prescription.

Exemple : $12\,500\ \mu\text{g} \div 60\ \text{jours} = 208,33\ \mu\text{g par jour}$

Étape 7 : Calculer la dose journalière pour les CSI et les CSI avec un BALA pour déterminer la dose moyenne journalière totale de CSI à la date index. Calculer la dose journalière pour les BALA et les BALA avec un CSI pour déterminer la dose moyenne journalière totale de BALA à la date index.



Dans l'exemple, les doses moyennes journalières à la date index sont :

Pour les CSI : $208,33 \mu\text{g} + 333,33 \mu\text{g} = 541,66 \mu\text{g}$

Pour les BALA : $66,67 \mu\text{g}$

L'utilisation de CSI a été catégorisée comme aucune utilisation, faible dose ($< 251 \mu\text{g/jour}$ en équivalent de fluticasone propionate), moyenne dose (251 à $500 \mu\text{g/jour}$) ou haute dose ($> 500 \mu\text{g/jour}$) selon les lignes directrices internationales GINA.³ L'utilisation de BALA a été catégorisée

comme aucune utilisation ou une utilisation ($\geq 1 \mu\text{g/jour}$). Les expositions primaires considérées étaient (1) la dose de CSI parmi les non-utilisatrices de BALA à la date index et (2) l'utilisation de BALA parmi les utilisatrices de CSI à la date index puisque l'utilisation de BALA n'est pas recommandée sans une utilisation de CSI.³ Les expositions secondaires considérées sont les options de traitement suivantes : (1) BALA en ajout à une faible dose de CSI vs une dose moyenne de CSI sans BALA à la date index et (2) BALA en ajout à une dose moyenne de CSI vs une haute dose de CSI sans BALA à la date index. Ces options de traitement ont été considérées puisque les femmes asthmatiques prenant ces traitements ont une sévérité d'asthme semblable et il s'agit d'options de traitement proposé par les lignes directrices internationales GINA.³ Comparer des options de traitement associées à des sévérités d'asthme semblables permet de minimiser le biais d'indication pouvant résulter lorsqu'on compare des personnes exposées à un médicament à des personnes non-exposées. En effet, puisque les doses plus élevées de CSI ou l'ajout d'un BALA à un CSI sont habituellement prescrits à des patientes avec un asthme plus sévère ou plus difficile à maîtriser, si la sévérité ou la maîtrise de l'asthme sont un facteur de risque du DG, elles pourraient biaiser l'association à la hausse entre les CSI et les BALA et le risque de DG. De plus, stratifier selon la sévérité de la maladie permet de se questionner sur une question causale étant donné que toutes les femmes de cette sévérité ont la possibilité d'être exposés aux 2 traitements comparés. Également, il s'agit d'une question pertinente au point de vue clinique, car il s'agit d'un choix de traitements possible en pratique.

Tableau 19 : Équivalence de β 2-agonistes à longue durée d'action en salmétérol

Nom générique	Équivalence en salmétérol
Salmétérol	1 mcg = 1 mcg salmétrérol
Formotérol	12 mcg = 50 mcg salmétérol
Mométasone	10 mcg = 50 mcg salmétérol
Indécatérol	75 mcg = 100mcg salmeterol

4.6 Variables potentiellement confondantes

Afin de faire la liste des variables potentiellement confondantes à inclure dans nos analyses statistiques, tous les facteurs de risque du DG ont été identifiés dans la littérature scientifique (voir la section 2.4.2 pour la liste complète des facteurs de risque). Ensuite, nous avons sélectionné ceux pouvant être mesurés à l'aide des banques de données RAMQ et MED-ECHO. Trois groupes de variables potentiellement confondantes ont été considérés pour l'ajustement dans les analyses : les caractéristiques sociodémographiques, les variables reliées à l'asthme et les variables reliées à la santé de la mère. La sévérité et la maîtrise de l'asthme ont été mesurées en utilisant un index validé qui se base sur la dose journalière moyenne de CSI, les prescriptions servies d'autres médicaments d'entretien, le nombre de doses moyennes de BACA par semaine, les visites à l'urgence et les hospitalisations pour l'asthme (voir Tableau 20).¹³⁰ La définition, la catégorisation et la source des données utilisées pour mesurer les variables potentiellement confondantes sont décrites au Tableau 21.

Tableau 20 : Index de sévérité et de maîtrise de l'asthme

Sévérité/Maîtrise	Dose moyenne journalière de CSI (en équivalence de fluticasone propionate) (µg)	Autres thérapies d'entretien ^a	Nombre de doses moyennes de BACA par semaine	Marqueurs d'exacerbations ^b
Légère				
Maîtrisé	0-125	Non	0-3	Non
	0-250	Oui	0-3	Non
Non-maîtrisé	0-125	Oui	0-3	Oui
	0-250	Non	0-3	Oui
	0-125	Oui	4-10	Non
	0-250	Non	4-10	Non
Modérée				
Maîtrisé	126-250	Oui	0-10	Non
	251-500	Oui/Non	0-10	Non
	> 500	Oui/Non	0-3	Non
Non-maîtrisé	0-125	Oui	4-10	Oui
	0-250	Non	4-10	Oui
	0-125	Oui	> 10	Non
	0-250	Non	> 10	Non
	126-250	Oui	> 10	Non
	126-250	Oui	0-10	Oui
	251-500	Oui/Non	> 10	Non
	251-500	Oui/Non	0-10	Oui
Sévère				
Maîtrisé	> 500	Oui/Non	4-10	Non
	0-500	Oui/Non	> 10	Oui
Non-maîtrisé	> 500	Oui/Non	0-10	Oui
	> 500	Oui/Non	> 10	Oui/non

CSI : corticostéroïdes inhalés; BACA : β 2-agonistes à courte action.

^a Au moins six prescriptions servies pour un β 2-agonistes à longue action, une théophylline ou un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes.

^b Une visite à l'urgence reliée à l'asthme, une hospitalisation reliée à l'asthme ou une prescription servie pour un corticostéroïdes oraux.

Tableau 21: Description des variables potentiellement confondantes

Variables	Définition	Catégories	Banque de données
Caractéristiques sociodémographiques de la mère			
Accouchement précédant	Au moins un accouchement dans les 10 années précédant la grossesse à l'étude	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Âge de la mère	Âge de la mère (années) au premier jour de la 20 ^e semaine de grossesse	< 18 (Référence) 18-34 34-45	RAMQ
Lieu de résidence	Lieu de résidence dans l'année précédant la grossesse, à partir des 3 premières positions du code postal	Urbain (Référence) Rural Manquant	RAMQ
Prestataire de l'aide financière de dernier recours	Prestataire de l'aide financière de dernier recours 1 an avant la 20 ^e semaine de grossesse, selon le type de plan d'assurance médicaments	Non (Référence) Oui	RAMQ
Caractéristiques reliées à l'asthme			
Sévérité de l'asthme	Sévérité de l'asthme 1 an avant la 20 ^e semaine de grossesse	Léger (Référence) Modéré Sévère	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), MED-ECHO
Hospitalisation pour l'asthme	Au moins 1 hospitalisation reliée à l'asthme enregistrée entre le début de la grossesse et la 20 ^e semaine de grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Visite à l'urgence pour l'asthme	Au moins 1 visite à l'urgence reliée à l'asthme enregistrée entre le début de la grossesse et la 20 ^e semaine de grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Utilisation de corticostéroïdes oraux	Au moins une prescription de corticostéroïdes oraux servie entre le début de la grossesse et la 20 ^e semaine de grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques)
Maîtrise de l'asthme	Maîtrise de l'asthme, entre le début de la grossesse et la 20 ^e semaine de grossesse	Maîtrisé (Référence) Non-maîtrisé	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), MED-ECHO
Consultation avec un pneumologue	Au moins une consultation avec un pneumologue entre le début de la grossesse et la 20 ^e semaine de la grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Santé de la mère			
Maladies reliées au placenta	Au moins un diagnostic de maladies reliées au placenta enregistré entre le début de la grossesse et la 20 ^e semaine de grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO

Variables	Définition	Catégories	Banque de données
Visite à l'urgence et hospitalisation non reliée à l'asthme	Nombre de visites à l'urgence ou d'hospitalisations non reliées à l'asthme 1 an avant la 20 ^e semaine de grossesse	0 (Référence) 1 ≥ 2	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Infertilité	Au moins un diagnostic d'infertilité enregistré 1 an avant la 20 ^e semaine de grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Dépression	Au moins une prescription de médicaments antidépresseurs servie ou un diagnostic de dépression enregistré 1 an avant la 20 ^e semaine de grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services pharmaceutiques et services médicaux), MED-ECHO
Syndrome des ovaires polykystiques	Au moins un diagnostic de syndrome des ovaires polykystiques enregistré 1 an avant la 20 ^e semaine de grossesse	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Antécédent de diabète gestationnel	Au moins un diagnostic de diabète gestationnel ou de diabète mellitus enregistré après la 20 ^e semaine d'une grossesse antérieure survenue au maximum 10 ans avant la grossesse courante	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Antécédent d'hypertension gestationnelle	Au moins un diagnostic d'hypertension gestationnelle ou d'hypertension chronique après la 20 ^e semaine d'une grossesse antérieure survenue au maximum 10 ans avant la grossesse courante	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO
Antécédent d'accouchement par césarienne	Au moins un accouchement par césarienne lors d'une grossesse antérieure survenue au maximum 10 ans avant la grossesse courante	Non (Référence) Oui	RAMQ (services médicaux), MED-ECHO (hospitalisations)

RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec; MED-ECHO : Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière.

4.9 Analyses statistiques

Pour comparer les caractéristiques des cas de DG et leurs témoins appariés, des tests de chi-carré de *Cochran–Mantel–Haenszel*¹³¹ ont été utilisés. Par la suite, des modèles d'équations d'estimations généralisées^{132 133} ont été utilisés pour estimer les rapports de cotes bruts (cOR) et ajustés pour les variables potentiellement confondantes (aOR) avec les intervalles de confiance à 95 % pour les associations entre le DG et l'utilisation de CSI et de BALA à la date index. Ces modèles prenaient en compte le design cas-témoin en estimant la corrélation entre les cas et les témoins appariés. Deux analyses primaires ont été effectuées : (1) parmi les non-utilisatrices de BALA, les femmes exposées à une dose faible, moyenne et haute de CSI ont été comparées avec les femmes non-exposées aux CSI (catégorie de référence) à la date index et (2) parmi les utilisatrices de CSI, les femmes exposées aux BALA ont été comparées avec les femmes non-exposées aux BALA (catégorie de référence) à la date index. Deux analyses secondaires ont également été effectuées : (1) les femmes exposées à une dose moyenne de CSI sans BALA ont été comparées aux femmes utilisant de faibles doses de CSI et un BALA (catégorie de référence) à la date index et (2) les femmes utilisant de hautes doses de CSI sans BALA ont été comparées aux femmes utilisant une dose moyenne de CSI et un BALA (catégorie de référence) à la date index. Finalement, trois analyses de sensibilité ont été effectuées : 1) modification de l'entrée dans la cohorte au début de la grossesse; 2) mesure de l'exposition entre l'entrée dans la cohorte et la date index et 3) probabilité d'avoir pris chaque dose de CSI à la date index pour chaque femme.

4.9 Diagnostics et médicaments utilisés pour définir les différentes conditions médicales

Tableau 22 : Code diagnostics utilisés pour définir les différentes conditions médicales

Conditions	Codes CIM-9	Codes CIM-10-CA
Maladies rénales	580 à 589	N00 à N19
Maladies cardiovasculaires	410 à 414, 415 à 417, 420 à 429, 430 à 438, 440 à 449, 451 à 459	I20 à I25, I26 à I28, I30 à I52, I60 à I69, I70 à I79, I80 à I89, I95 à I99
Fibrose kystique	277.0	E84
Asthme	493	J45
Maladies reliées au placenta	641.0, 641.1, 641.2, 656.0, 656.7, 656.8, 656.9, 667, 762.0, 762.1, 762.2, 762.3	O43, O44, O45, P02.0, P02.1, P02.2, P02.3
Infertilité	628	N97
Dépression	296.2, 296.3, 296.5, 296.6, 296.7, 300.4, 309.0, 309.1, 309.28, 311	F32, F33, F34.1, F38.0, F38.1, F38.8, F41.2, F43.21, F06.32
Syndrome des ovaires polykystiques	256.4	E28.2
Diabète mellitus	249, 250, 648.0	E10, E11, E13, E14, O24.5, O24.6, O24.7
Diabète gestationnel	648.8	O24.8, P70.0
Hypertension chronique	401, 402, 403, 404, 405, 642.0, 642.1, 642.2, 642.7	I10, I11, I12, I13, I15, O10, O11
Hypertension gestationnelle	642.3, 642.9	O13, O16

CIM-9 : Classification internationale des maladies, 9^e révision; CIM-10-CA : Classification internationale des maladies, 10^e révision, Canada.

Tableau 23 : Médicaments utilisés pour définir les différentes conditions médicales

Dénomination commune	Code de dénomination commune (RAMQ)	Code ATC
MÉDICAMENTS ANTIHYPERTENSEURS		
Antihypertenseurs à action centrale		
Résérpine	8671	C02AA02
Rauwolfia serpentina	8502	C02AA04
Méthyldopa	6136, 46389	C02AB02
Clonidine	10751	C02AC01
Antihypertenseurs à action ganglionnaire		
Triméthaphan	9867	C02BA01
Antihypertenseurs à action périphérique		
Prazosin	37742, 46831	C02CA01
Doxazosine	45625	C02CA04
Guanéthidine	4381	C02CC02
Vasodilatateurs		
Diazoxide	44814	C02DA01
Minoxidil	41564	C02DC01
Nitroprussiate	34271	C02DD01
Hydralazine	4524	C02DB02
Bosentan	46786, 47439	C02KX01
Ambrisentan	47732	C02KX02
Sitaxsentan	47686	C02KX03
Diurétiques		
Hydrochlorothiazide	4537	C03AA03
Chlorothiazide	1846	C03AA04
Amiloride	41759	C03DB01
Chlorthalidone	1976	C03BA04
Furosémide	4173	C03CA01
Indapamide	43397	C03BA11
Bumétanide	46294	C03CA02
Torasemide	46379	C03CA04
Triamterène	9763	C03DB02
Bendrofluméthiazide	806	C03AA01
Éthacrynate de sodium	3549	C03CC01
Spironolactone	9100, 46572	C03DA01
Metolazone	19440	C03BA08
Eplérénone	47766	C03DA04
Spironolactone/Hydrochlorothiazide	38158	C03EA01
Triamterène/Hydrochlorothiazide	38197, 46772	C03EA01
Amiloride/Hydrochlorothiazide	41772	C03EA01
Bêta-bloqueurs		
Oxprénolol	42162	C07AA02
Nebivolol	47970	C07AB12
Pindolol	39016	C07AA03
Propranolol	8229	C07AA05
Timolol	38314	C07AA06
Nadolol	40563	C07AA12

Dénomination commune	Code de dénomination commune (RAMQ)	Code ATC
Métoprolol	38275, 46763, 46780	C07AB02
Aténolol	43670, 46325	C07AB03
Acébutolol	45463	C07AB04
Bétaxolol	45440	C07AB05
Bisoprolol	47355	C07AB07
Labétalol	45243	C07AG01
Carvédilol	47199, 46319	C07AG02
Bêta-bloqueurs/Diurétiques		
Pindolol/Hydrochlorothiazide	45408	C07CA03
Aténolol/Chlorthalidone	46315	C07DB01
Nadolol/Bendrofluméthiazide	46157	C07BA12
Bloqueurs de canaux calciques		
Amlodipine	47006, 47009	C08CA01
Félodipine	45624	C08CA02
Nicardipine	45571	C08CA04
Nifédipine	42708, 46388, 46469	C08CA05
Vérapamil	40550, 46573	C08DA01
Diltiazem	43228, 46369, 47247	C08DB01
Bloqueurs de canaux calciques/Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase		
Amlodipine/Atorvastatine	47609	C10BX03
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine		
Captopril	42071	C09AA01
Énalapril	45476	C09AA02
Lisinopril	45576	C09AA03
Périndopril	47117, 46258	C09AA04
Ramipril	47079, 46216	C09AA05
Quinapril	45629	C09AA06
Bénazépril	47049	C09AA07
Cilazapril	46194, 47056	C09AA08
Fosinopril	47002	C09AA09
Trandolapril	47250	C09AA10
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/Diurétiques		
Cilazapril/Hydrochlorothiazide	47320	C09BA08
Énalapril/Hydrochlorothiazide	45572	C09BA02
Lisinopril/Hydrochlorothiazide	47040	C09BA03
Quinapril/Hydrochlorothiazide	47301	C09BA06
Ramipril/Hydrochlorothiazide	47655	C09BA05
Périndopril/Indapamide	47449	C09BA04
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine/Bloqueurs de canaux calciques		
Trandolapril/Vérapamil	47440	C09BB10
Antagonistes de l'angiotensine II		
Losartan	47135, 46284, 46441	C09CA01
Éprosartan	47389	C09CA02
Valsartan	47259, 46418	C09CA03
Irbesartan	47282, 46459	C09CA04
Candésartan	47309, 46529	C09CA06
Telmisartan	47333, 46587	C09CA07

Dénomination commune	Code de dénomination commune (RAMQ)	Code ATC
Olmésartan	47763	C09CA08
Antagonistes de l'angiotensine II/Diurétiques		
Telmisartan/Hydrochlorothiazide	47413	C09DA07
Valsartan/Hydrochlorothiazide	47369	C09DA03
Candésartan/Hydrochlorothiazide	47412, 46760	C09DA06
Éprosartan/Hydrochlorothiazide	47532, 47534	C09DA02
Irbesartan/Hydrochlorothiazide	47354	C09DA04
Losartan/Hydrochlorothiazide	47207	C09DA01
Olmésartan/Hydrochlorothiazide	47764	C09DA08
Inhibiteurs de la rénine		
Aliskirène	47706	C09XA02
Inhibiteurs de la rénine/Diurétiques		
Aliskirène/Hydrochlorothiazide	47823	C09XA52
MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES		
Analogues méglitinide		
Nateglinide	46810	A10BX03
Répaglinide	47357, 46568	A10BX02
Biguanides		
Metformine	47208, 5824	A10BA02
Insulines		
Insuline aspart	47424, 46798	A10A
Insuline globine zinc	4823	A10A
Insuline injectable (humaine)	46603	A10A
Insuline isophane (bœuf et porc)	39133, 46537	A10A
Insuline isophane (bœuf)	18348, 39458	A10A
Insuline isophane (porc)	18335	A10A
Insuline isophane bio-synthétique de séquence humaine	44164	A10A
Insuline isophane semi-synthétique de séquence humaine	44151	A10A
Insuline isophane (humaine)	46602	A10A
Insuline isophane (humaine)/insuline injectable (humaine)	46592	A10A
Insuline lente (bœuf et porc)	39120, 46538	A10A
Insuline lente (porc)	41655	A10A
Insuline lente bio-synthétique de séquence humaine	45415	A10A
Insuline lente semi-synthétique humaine	44476	A10A
Insuline lispro	47206, 46322	A10A
Insuline lispro / insuline lispro protamine	47426	A10A
Insuline lispro/insuline isophane (humaine)	46607	A10A
Insuline protamine zinc (bœuf)	18309, 39484	A10A
Insuline protamine zinc (bœuf et porc)	39146	A10A
Insuline protamine zinc (porc)	18322, 39497	A10A
Insuline semilente (bœuf et porc)	39159	A10A
Insuline sulfatée	4888	A10A

Dénomination commune	Code de dénomination commune (RAMQ)	Code ATC
Insuline ultralente (bœuf et porc)	39172	A10A
Insuline ultralente bio-synthétique de séquence humaine	45483	A10A
Insuline ultralente semi-synthétique de séquence humaine	44996	A10A
Insuline zinc cristalline (bœuf et porc)	39185, 46536	A10A
Insuline zinc cristalline (bœuf)	43735, 39523	A10A
Insuline zinc cristalline (porc)	18296, 47004	A10A
Insuline zinc cristalline (porc)/insuline isophane (porc)	43033	A10A
Insuline zinc cristalline bio-synthétique de séquence humaine	44489	A10A
Insuline zinc cristalline semi-synthétique de séquence humaine	44502	A10A
Insulines isophane et zinc cristalline bio-synthétique de séquence humaine	45511	A10A
Insulines isophane et zinc cristalline semi-synthétique de séquence humaine	45405	A10A
Insulines zinc cristalline et isophane bio-synthétiques de séquence humaine	45531	A10A
Insulines zinc cristalline et isophane de séquence humaine	45535	A10A
Insulines zinc cristalline et isophane semi-synthétiques de séquence humaine	45534	A10A
Insuline détémir	47586	A10A
Insulines aspart et aspart protamine	47615	A10A
Insuline glargine	47536	A10A
Insuline glulisine	47749	A10A
Inhibiteurs alpha-glycosides		
Acarbose	47151, 46300	A10BF01
Thiazolidinédiones		
Pioglitazone	47392, 46678	A10BG03
Rosiglitazone	47371, 46642	A10BG02
Thiazolidinédiones/Biguanides		
Rosiglitazone/Metformine	46862	A10BD03
Thiazolidinédiones/Sulfonylurée		
Rosiglitazone/Glimepiride	47652	A10BD04
Sulfonylurée		
Acétohexamide	91	A10BB31
Chlorpropamide	1937	A10BB02
Gliclazide	47329, 46056	A10BB09
Glimépiride	47427, 46799	A10BB12
Glyburide	4264	A10BB01
Tolbutamide	9672, 15184	A10BB03
Inhibiteurs DPP-4		
Sitagliptine	47715	A10BH01
Saxagliptine	47817	A10BH03

Dénomination commune	Code de dénomination commune (RAMQ)	Code ATC
Inhibiteurs DPP-4/Biguanides		
Sitagliptine/Metformine	47807, 47832	A10BD07
Saxagliptine/Metformine	47974	A10BD10
Agonistes du récepteur du GLP-1		
Exénatide	47867	A10BX04
Liraglutide	47836	A10BX07
MÉDICAMENTS CARDIAQUES		
Glycosides digitaliques		
Digitoxine	2834	C01AA04
Digoxine	2847	C01AA05
Antiarythmique, classe Ia		
Quinidine	18764, 8437, 8450, 8476, 8463, 46387	C01BA01
Procaïnamide	8073	C01BA02
Disopyramide	37911, 38080	C01BA03
Antiarythmique, classe Ib		
Lidocaïne	5265	C01BB01
Mexilétine	44970	C01BB02
Tocaïnide	44853	C01BB03
Antiarythmique, classe Ic		
Propafénone	45478	C01BC03
Flecaïnide	45501	C01BC04
Antiarythmique, classe III		
Amiodarone	45441	C01BD01
Brétylium	1105, 45513	C01BD02
Dronedarone	47804	C01BD07
Sotalol	44866	C07AA07
Esmolol	47021	C07AB09
Agents adrénergiques et dopaminergiques		
Épinéphrine	3419, 46472, 3367, 3406, 45575	C01CA24
Dobutamine	39705	C01CA07
Dopamine	34648, 45411	C01CA04
Éphédrine	11999, 3354, 18933, 12012, 42747	C01CA26
Norépinéphrine	45526	C01CA03
Méthoxamine	6058	C01CA10
Métaraminol	5811	C01CA09
Inhibiteur de la phosphodiesterase		
Amrinone	44398	C01CE01
Milrinone	47115	C01CE02
Nitrates organiques		
Dinitrate isosorbide	3029	C01DA08
Mononitrate isosorbide	47104	C01DA14
Tétranitrate d'érythrol	9438	C01DA13
Trinitrate de glycéryl	9919, 42864	C01DA02
Préparations cardiaques		
Adénosine	47077	C01EB10
Ubidécarenone	47737	C01EB09

Dénomination commune	Code de dénomination commune (RAMQ)	Code ATC
Vasodilatateurs périphériques		
Isoxsuprine	46025	C04AA01
Phentolamine	7449	C04AB01
Acide nicotinique	6487, 19089, 47604, 46803, 47560	C10AD02
Alcool nicotinique	46147	C10AD05
Pentoxifylline	44346	C04AD03
Ergoloïds	46180	C04AE01
Cyclandelate	46193	C04AX01
Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase		
Simvastatine	45564, 46584	C10AA01
Lovastatine	45500	C10AA02
Fluvastatine	47083, 46240	C10AA04
Atorvastatine	46355, 47232	C10AA05
Cérvastatine	47272	C10AA06
Rosuvastatine	46860	C10AA07
Pravastatine	45570, 47169	C10AA03
Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase/autres		
Pravastatine/Acide acétylsalicylique	47595	C10BX02
Lovastatine/Acide nicotinique	47604	C10BA01
Fibrates		
Clofibrate	2067	C10AB01
Bezafibrate	47092	C10AB02
Gemfibrozil	44879	C10AB04
Fénofibrate	47366, 47373, 47596, 47754, 45574, 46575	C10AB05
Séquestrant acide biliaire		
Colestipol	44905	C10AC02
Cholestiramine	1989	C10AC01
Autres agents lipidiques		
Dextrothyroxine	2704	C10AX01
Probucol	38392	C10AX02
Ezetimibe	47456	C10AX09
Antiplaquettaires		
Clopidogrel	47307, 46486	B01AC04
Acide acétylsalicylique	143, 46353	B01AC06
Dipyridamole/Acide acétylsalicylique	47365, 46077	B01AC30
Dipyridamole	3094	B01AC07
Ticlopidine	45617, 47402	B01AC05
Prasugrel	47834	B01AC22
Tirofiban	47337	B01AC17
Eptifibatide	47348	B01AC16
Anticoagulant		
Warfarine	47390, 10218, 46604, 10205	B01AA03
Dabigatran	47802	B01AE07
Apixaban	47944	B01AF02
Rivaroxaban	47756	B01AF01
Daltéparine	47125, 46268	B01AB04

Dénomination commune	Code de dénomination commune (RAMQ)	Code ATC
Danaparoïde	47279	B01AB09
Énoxaparine	47026	B01AB05
Fondaparinux	47443	B01AX05
Héparine	18179, 45538, 46095, 4407, 46415, 45497	B01AB01
Nadroparine	47264	B01AB06
Tinzaparine	47163, 47098, 9919, 42864	B01AB10
Acénocoumarol	13	B01AA07
MÉDICAMENTS ANTI-ASTHMATIQUES		
Oxtriphylline	43475	R03DA02, R03DA54
Aminophylline	364, 46428	R03DA05
Théophylline	9464, 46847	R03DA04
Cromoglycate	39419	R03BC01
Montélukast	47303, 47302, 46467	R03DC03
Zafirlukast	47266, 46401	R03DC01
Nédocromil	47033, 45563, 46463	R03BC03
Kétotifène	45555, 46752	R06AX17
Corticostéroïdes inhalés		
Béclométhasone (dipropionate de)	780	R03BA01
Budésonide	45499	R03BA02
Ciclésonide	47626	R03BA08
Flunisolide	38730, 47213	R03BA03
Fluticasone (propionate de)	47050, 46345	R03BA05
Triamcinolone (acétonide de)	9737	R03BA06
β2-agonistes à longue durée d'action		
Formotérol dihydraté (fumarate de)	47271, 46430, 47916	R03AC13
Salmétérol (xinafoate de)	47112, 46247	R03AC12
β2-agonistes à longue durée d'action/Corticostéroïdes inhalés		
Formotérol dihydraté (fumarate de)/Budésonide	46800, 47428, 47917, 47925	R03AK07
Salmétérol (xinafoate de)/Fluticasone (propionate de)	46597, 47335	R03AK06
Corticostéroïdes oraux		
Bétaméthasone	923, 47141	H02AB01
Cortisone	2197	H02AB10
Dexaméthasone	2587	H02AB02
Hydrocortisone	4550, 17758, 46420, 4563, 33413, 46390	H02AB09
Méthylprednisolone	6175	H02AB04
Prednisolone	7956, 46614, 8008, 46466, 46492	H02AB06
Prednisone	8021, 46374	H02AB07
Triamcinolone	9724, 9750	H02AB08
β2-agonistes à courte durée d'action		
Épinéphrine	3380, 3406, 3419	R03AA01
Fénotérol	38548	R03AC04

Dénomination commune	Code de dénomination commune (RAMQ)	Code ATC
Isoprotérénol	5083, 5096, 5109	R03AB02, R03AK02
Orciprénaline	6721	R03AB03
Pirbutérol	46299, 47153	R03AC08
Procatérol	45547	R03AC16
Salbutamol	10530, 33634, 46737, 46302, 47186, 46288	R03AC02, R03AL02, R03AL01
Terbutaline	34180	R03AC03
MÉDICAMENTS ANTIDÉPRESSEURS		
Inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la monoamine		
Désipramine	2522	N06AA01
Imipramine	4784	N06AA02
Clomipramine	14781	N06AA04
Trimipramine	9906	N06AA06
Amitriptyline	46011, 429, 46836, 442	N06AA09
Nortriptyline	6578, 46835	N06AA10
Protriptyline	8294	N06AA11
Doxépine	3198	N06AA12
Amoxapine	43696	N06AA17
Maprotiline	37443	N06AA21
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine		
Fluoxétine	45504	N06AB03
Citalopram	47317, 46543	N06AB04
Paroxétine	46164, 47061	N06AB05
Sertraline	45630	N06AB06
Fluvoxamine	45633	N06AB08
Escitalopram	47553	N06AB10
Inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase		
Isocarboxazid	5018	N06AF01
Phénelzine	7280	N06AF03
Tranlycypromine	9698	N06AF04
Inhibiteurs de la monoamine oxydase A		
Moclobémide	47005, 46427	N06AG02
Autres antidépresseurs		
Tryptophane	42058	N06AX02
Nomifensine	43631	N06AX04
Trazodone	43137	N06AX05
Néfazodone	47093, 46235	N06AX06
Mirtazapine	46744, 47408	N06AX11
Bupropion	47285, 46435	N06AX12
Venlafaxine	47118, 46244	N06AX16
Duloxétine	47714	N06AX21
Desvenlafaxine	47770	N06AX23

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical.

CHAPITRE 5 : Résultats

Les résultats de recherche des objectifs principaux et secondaires sont présentés dans l'article suivant :

Baribeau V, Beauchesne M-F, Rey E, Forget A, Blais L. The Use of Anti-asthmatic Drugs during Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes: A Retrospective, Nested, Case-control Study

Soumis pour publication

5.1 Article

Article title:

The Use of Anti-asthmatic Drugs during Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes: A Retrospective, Nested, Case–control Study

Authors:

Véronique Baribeau¹ *masters student*, Marie-France Beauchesne *full clinical professor*^{1,2}, Évelyne Rey MD³, Amélie Forget *research associate*⁴, Lucie Blais *professor*^{1,4}

Affiliations:

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada, H3T 1J4;

²Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CRCHUS), Sherbrooke, QC, Canada, J1H 5N4;

³Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada, H3T 1C4;

⁴Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montréal, QC, Canada, H4J 1C5.

Correspondence to: Dr Lucie Blais

Centre de recherche de l'Hôpital Sacré-Coeur de Montréal

5400 Boul Gouin Ouest

Montreal, QC, Canada

H4J 1C5

Abstract

Objective: To evaluate whether the risk of gestational diabetes is associated with the dose of inhaled corticosteroids (ICS) or the use of long-acting β 2-agonists (LABA) in pregnant women with asthma.

Design: Retrospective, nested case-control study.

Setting: Two administrative databases from the province of Québec (Canada): Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ECHO) and Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

Participants: 12 587 pregnancies in women with asthma who delivered between 1998 and 2010.

Main outcome measures: Gestational diabetes was defined as at least one recorded diagnosis of gestational or chronic diabetes or a prescription for an antidiabetic drug filled after week 20 of gestation.

Results: 1001 cases of gestational diabetes (8.0%) were identified. The risk of gestational diabetes showed no association with gestational diabetes with increasing dose of ICS among non-users of LABA at the time of the outcome with adjusted odds ratios (95% confidence interval) of 0.95 (0.74 to 1.23) for low doses, 1.14 (0.80 to 1.64) for medium doses, and 1.13 (0.71 to 1.81) for high doses of ICS, which were defined as doses of < 251, 251 to 500 μ g, or > 500 μ g in fluticasone propionate equivalents, respectively. Also, the risk was not higher when LABA was added to an ICS at the time of the outcome (adjusted odds ratio: 0.99 [95% confidence interval 0.69 to 1.44]).

Conclusion: Our results provide further evidence for the safety of LABA and low doses of ICS, but more studies are needed to examine the potential association between higher ICS doses and the risk of gestational diabetes.

"What this paper adds" box

Section 1: What is already known on this subject

Inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists are recommended controller medications to treat asthma during pregnancy.

Maternal asthma is known to increase the risk of gestational diabetes, but the evidence is scarce regarding the impact of asthma controller medications on the risk of this pregnancy complication.

Section 2: What this study adds

The use of ICS and LABA during pregnancy was not associated with a higher risk of gestational diabetes.

Thus, we suggest that patients continue to follow the current international guidelines Global Initiative for Asthma (GINA) for the treatment of asthma in adults, prioritizing an addition of LABA over an increased dose of ICS when a low ICS dose is insufficient to control asthma symptoms.

Introduction

Asthma is a chronic respiratory disease that affects approximately 8% of pregnant women.¹ Current recommendations state that asthma occurring during pregnancy should be treated with most available drugs since they are thought to be safer for the mother and the fetus than uncontrolled asthma (i.e. frequent symptoms and exacerbations).² Inhaled corticosteroids (ICS) are recommended as controller drugs for pregnant women with persistent asthma. If the symptoms cannot be controlled with a low ICS dose, a long-acting β 2-agonist (LABA) can be added to the ICS or the ICS dose can be increased.²

Systemic corticosteroids can suppress peripheral glucose uptake and activate hepatic gluconeogenesis, resulting in an increase in fasting plasma glucose concentrations, which may lead to insulin resistance and potentially overt diabetes.³ Systemic β 2-agonists can activate insulin secretion by increasing cAMP concentrations in pancreatic β cells and activate glucagon secretion, and thus improve glucose tolerance, which may prevent the development of diabetes. However, the role of β 2-agonists in the development of diabetes remains unclear.⁴ The extent to which inhaled corticosteroids or β 2-agonists contribute to these mechanisms is uncertain and probably varies according to the dose and type of agent used.

Pregnant women with asthma have a greater incidence of complications such as cesarean delivery,⁵⁻⁷ preeclampsia,⁷⁻⁹ and gestational diabetes⁵⁻⁷ when compared to pregnant women without asthma. Gestational diabetes, which was defined as glucose intolerance with an onset or first detection during pregnancy,¹⁰ was reported to occur in 4% to 9% of pregnancies,¹¹ and is associated with fetal macrosomia¹² and maternal type 2 diabetes.¹³

Although ICS and LABA are recommended for use in pregnant women with asthma, the impact of these drugs on the risk of gestational diabetes are unclear. To date, only two studies have evaluated the association between ICS exposure and gestational diabetes and found no

association.^{14 15} However, in both studies, the reference group comprised women without asthma, which prevented the authors from differentiating between the potential diabetic effects of ICS and those of asthma. In addition, the exposure to ICS was not measured in the relevant time period, 1 year before pregnancy in one study¹⁴ or during the entire pregnancy in the other, and so the second study could include exposure that occurred after the diagnosis of gestational diabetes.¹⁵ Even though no studies were specifically designed to investigate the impact of LABA on gestational diabetes, the incidence of gestational diabetes was reported to be higher among asthmatic women exposed to a LABA during pregnancy than in unexposed women with asthma.^{16 17} Methodological concerns such as the choice of the control group, the period of exposure, and the absence of statistical inference preclude us from reaching a conclusion on the impact of ICS and LABA drugs used during pregnancy on the risk of gestational diabetes in asthmatic women.

To further investigate those associations, we performed a retrospective case–control study nested within a large cohort of asthmatic women’s pregnancies. The primary objective of this study was to evaluate whether the risk of gestational diabetes is associated with the ICS dose or the use of LABA in pregnant women with asthma. The secondary objective was to compare the risk of gestational diabetes among alternative treatments for asthma, i.e. women treated with an ICS and a LABA compared to those treated with higher doses of ICS without a LABA.

Methods

Data sources

The data analyzed in this study were obtained from the Québec Asthma and Pregnancy Database, which was constructed by linking two administrative databases from the province of Québec (Canada): the *Maintenance et exploitation des données pour l’étude de la clientèle*

hospitalière (MED-ECHO) database and the *Régie de l'assurance maladie du Québec* (RAMQ) database. MED-ECHO contains information on acute care hospitalizations for all Québec residents. This includes the diagnoses coded according to the International Classification of Diseases, 10th revision modified for morbidity classification in Canada (ICD-10-CA) since 2006 and with the 9th revision (ICD-9) before 2006. RAMQ contains information on medical services dispensed to all Québec residents, including the diagnosis coded with the ICD-9. It also contains data on prescribed medications filled at community pharmacies for residents covered by the RAMQ's Public Drug Insurance Plan, i.e. elderly individuals and recipients of last-resort financial assistance since 1980 and individuals without access to a private drug insurance plan since 1997, representing approximately 43% of Québec residents. The drug information recorded in the RAMQ's prescription claims file was found to be reliable with the quantity and duration of the prescriptions accurate in 69.1% and 72.1% of records, respectively.¹⁸ Also, the diagnoses recorded in the RAMQ's medical service claims file were found to be valid for identifying patients with asthma with a predictive positive value of 0.75 and a predictive negative value of 0.99.¹⁹ The Québec Asthma and Pregnancy Database comprises all deliveries occurring in Québec between January 1990 and March 2010 in women with at least one asthma diagnosis recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases up to 2 years before one or more of their deliveries. The database also includes a fourfold larger random sample of other women who delivered during the same period. The data retrieved from the administrative database were accessible for all women selected between January 1988 and March 2010. This database has been used to study the impact of LABA and ICS,²⁰ asthma control,²¹ and drug insurance²² on the prevalence of congenital malformations. The Commission d'accès à l'information du Québec authorized the use of and linked the information between the two databases. This study was approved by the Research and Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

Study design

We performed a nested case–control study within a cohort of pregnancies in women with asthma from the Québec Asthma and Pregnancy Database. The inclusion criteria were (1) singleton delivery (live birth or stillbirth) between January 1, 1998 and March 31, 2010; (2) maternal asthma; (3) age 15 to 45 years on the first day of week 20 of gestation; and (4) coverage by the RAMQ's Public Drug Insurance Plan for 1 year before week 20 of gestation and until delivery. We only selected the time period after 1997 because this is the year of the first filled prescription for a LABA in our cohort. Maternal asthma was defined as one hospitalization or two ambulatory medical services related to asthma (ICD-9 code 493 or ICD-10-CA code J45) in 2 consecutive years between 1988 and week 20 of a given pregnancy. This definition was previously found to be valid with a sensibility of 83.8% and a specificity of 76.5%.²³ Once a woman was identified as having asthma, her status was kept unchanged for subsequent pregnancies. Cohort entry was defined as the start of week 20 of gestation because pregnancies terminated before week 20 were not included in the cohort. This allowed us to minimize the index-event bias.²⁴ The exclusion criteria were (1) women with chronic hypertension, a prior diagnosis of type 1 or type 2 diabetes mellitus, kidney diseases, cardiovascular diseases, or cystic fibrosis (based on relevant diagnoses or filled prescriptions for up to 1 year before week 20 of gestation; see Supplementary file 1); (2) women with a diagnosis of gestational diabetes (ICD-9 code 648.8 or ICD-10-CA codes O24.8 or P70.0) before week 20 of gestation; and (3) women who filled rarely prescribed anti-asthmatic drugs during pregnancy (oxtriphylline, aminophylline, theophylline, montelukast, zafirlukast, nedocromil, cromoglycate, or ketotifen) that we can not adjusted for in the statistical analyses. If several pregnancies in an individual woman were recorded in the database, only the latest eligible

pregnancy was analyzed to eliminate the interaction possible between pregnancies of the same women.

Gestational diabetes

Gestational diabetes was identified as one diagnosis of diabetes mellitus or gestational diabetes (ICD-9 codes 249, 250, 648.0, or 648.8; ICD-10-CA codes E10, E11, E13, E14, O24.5-O24.8, or P70.0) recorded in RAMQ or MED-ECHO databases or at least one filled prescription for an antidiabetic drug recommended for use during pregnancy²⁵ (metformin, insulin, or glyburide) any time after the first day of week 20 of gestation. For women with a diagnosis of polycystic ovarian syndrome (ICD-9 code 256.4 or ICD-10-CA code E28.2) recorded up to 1 year before week 20 of gestation or during the rest of the pregnancy, gestational diabetes was only identified based on the diagnoses recorded in the database. This definition is based on the definition of the American Diabetes Association,¹⁰ which does not exclude the possibility that unrecognized glucose intolerance may have predated or occurred concomitantly with the pregnancy.

Selection of cases and controls

We first identified all cases of gestational diabetes in the cohort and then identified all possible controls for each case. The controls comprised pregnancies in women who were at risk of developing the outcome at the time a case was identified and were matched to cases by the year of conception and the gestational age at the time gestational diabetes was identified. The index date was defined as the date of the first indicator of diabetes (i.e. a recorded diagnosis or a prescription filled any time after the first day of week 20 of gestation) for cases and the date of selection for controls. Before we selected the controls, we excluded pregnancies that had been exposed to a LABA without an ICS on the index date, because such treatment regimens are not recommended

for asthma.²⁶ After applying these eligibility criteria, we randomly selected 30 controls per case using the density sampling method,²⁷ by which individual pregnancies could serve as controls for more than one case and cases could serve as controls before they became cases.

Exposure to anti-asthmatic drugs

The exposure to ICS and LABA was determined on the index date to better evaluate the acute effect of these drugs on the risk of gestational diabetes. To assess exposure to ICS and LABA, we used a modified version of an algorithm that was developed and used in previous studies.^{28 29} Briefly, we used filled prescriptions for an ICS or LABA, and we estimated the duration of each prescription from the number of days between two renewals. If the prescription was the last to be filled during pregnancy, its duration was estimated from the duration of the previous prescription. If a woman had only one prescription filled, its duration was estimated as 2 times the number of days' supply for an ICS and 1.5 times for a LABA. We calculated the total dose for each prescription in terms of fluticasone propionate equivalents for an ICS and salmeterol equivalents for a LABA. The mean daily dose on the index date was then calculated by separating the total prescribed dose in each equivalent for each day of the estimated duration. Supplementary file 2 describes this algorithm in more detail. The ICS dose (in fluticasone equivalents) was categorized as low ($< 251 \mu\text{g/day}$), medium (251 to $500 \mu\text{g/day}$) or high ($> 500 \mu\text{g/day}$), or not used, according to the Global Initiative for Asthma guidelines.²⁶ LABA was classified as either used ($\geq 1 \mu\text{g/day}$ in salmeterol equivalents) or not used. As primary exposures, we considered (1) the ICS dose among non-users of LABA on the index date and (2) LABA use among users of ICS on the index date, because LABA is not recommended for use without an ICS.²⁶ As secondary exposures, we considered the following alternative treatments: (1) LABA in addition to a low ICS dose versus a

medium ICS dose on the index date and (2) LABA in addition to a medium ICS dose versus a high ICS dose on the index date.

Potential confounders

Three groups of confounders were considered in the adjusted analyses. Socio-demographic variables included delivery in the previous 10 years, maternal age on the first day of week 20 of gestation, area of residence in the year before pregnancy, and receipt of last-resort financial assistance up to 1 year before week 20 of gestation. Asthma-related variables included the severity of asthma up to 1 year before week 20 of gestation, hospitalization for asthma, an emergency department visit for asthma, filling a prescription for an oral corticosteroid, asthma control, and a visit to a respiratory specialist between conception and week 20 of gestation. Maternal health variables included placental related diseases diagnosed between conception and week 20 of gestation; an emergency department visit or hospitalization unrelated to asthma; infertility, depression, or polycystic ovarian syndrome in the year before week 20 of gestation; history of gestational diabetes; history of gestational hypertension; and history of cesarean delivery up to 10 years before the index pregnancy. Asthma severity and control were measured using validated indexes,³⁰ which were based on the mean daily ICS dose, filling of other controller drugs, the mean weekly short-acting β 2-agonist dose, emergency department visits, and hospitalization for asthma. The potential confounders are described in more detail in Appendices 3 to 5.

Statistical analyses

*Cochran–Mantel–Haenszel χ^2 tests*³¹ were used to compare the characteristics of cases of gestational diabetes and matched controls. Generalized estimation equations models^{32 33} were used to estimate crude odds ratios (cOR) and adjusted OR (aOR) with 95% confidence intervals (CI) for

gestational diabetes according to the use of an ICS and LABA on the index date. These models accounted for the case–control design by estimating the correlation between the matched cases and controls. We performed two primary analyses: (1) among non-users of a LABA, we compared women exposed to low, medium, or high doses of an ICS with women unexposed to an ICS (reference category) on the index date; and (2) among users of an ICS, we compared women exposed to a LABA with those unexposed to a LABA (reference category) on the index date. For the secondary analyses, we compared (1) women exposed to a medium ICS dose without a LABA to women using a low ICS dose and a LABA (reference category) on the index date, and (2) women using a high ICS dose without a LABA to women using a medium ICS dose and a LABA (reference category) on the index date. All analyses were performed using the SAS software version 9.3.

Patient involvement

No patients were involved in this study.

Results

We identified 1007 cases of gestational diabetes among 12 587 pregnancies in women with asthma. We also identified 628 583 possible controls. We excluded 6 (0.6%) cases and 1814 (0.3%) possible controls who had a LABA without an ICS on the index date. We then selected 30 controls for each case of gestational diabetes by matching cases and controls by calendar year and gestational age. The final sample comprised 1001 cases and 30 030 controls (Figure 1).

The characteristics of cases and controls are presented in Table 1. Most of the women had a previous delivery, were aged between 18 and 34 years, lived in an urban area, and had mild asthma. The cases were older and were more likely to receive last-resort financial assistance than

the controls. Moreover, a higher proportion of cases had uncontrolled asthma between conception and week 20 of gestation. The cases were more likely than controls to suffer from infertility, depression, or polycystic ovarian syndrome in the year before week 20 of gestation. In addition, a greater proportion of cases had a history of gestational diabetes, gestational hypertension, or cesarean delivery than controls.

As shown in Table 2, the crude ORs indicate that the use of an ICS among non-users of a LABA was only associated with gestational diabetes among women using high ICS doses. However, adjustment for all of the potential confounders listed in Table 1 decreased the ORs, and none remained associated, with aORs (95% CI) of 0.95 (0.74 to 1.23), 1.14 (0.80 to 1.64), and 1.13 (0.71 to 1.81) for low, medium and high ICS doses, respectively. Adding a LABA to an ICS was not associated with a higher risk of gestational diabetes compared with an ICS alone, based on an aOR of 0.99 (95% CI 0.69 to 1.44).

The results of the secondary analyses comparing alternative treatments are presented in Table 3. Women who used a medium ICS dose without a LABA were not at greater risk of gestational diabetes than women who used a low ICS dose and a LABA with an aOR of 1.28 (95% CI 0.64 to 2.56). Women who used a high ICS dose without a LABA had a similar risk of gestational diabetes to women who used a medium ICS dose with a LABA according to the aOR of 0.96 (95% CI 0.48 to 1.92).

Discussion

Our data suggest that the use of ICS and LABA during pregnancy does not significantly increase the risk of gestational diabetes.

By using two administrative databases, we were able to analyze a much larger number of

women with asthma who developed gestational diabetes as compared with two prior studies in this context (1001 cases in our study versus 174¹⁴ and 7¹⁵). In addition, we could obtain objective estimates on the use of anti-asthmatic drugs and avoid recall bias. Another strength of this study is its design because we were able to exclude cases who developed gestational diabetes before week 20 of gestation, which allowed us to avoid index event bias.³⁴ Such bias would occur if cases who developed gestational diabetes before week 20 of gestation were included in the analysis and if the use of an ICS and a LABA was associated with pregnancy termination before week 20 of gestation. Indeed, if the use of these drugs was a cause of pregnancy termination before week 20 of gestation, cases of gestational diabetes that occurred before week 20 among women who delivered after week 20 would be less likely to be exposed to an ICS and a LABA, resulting in bias towards the null. Accordingly, we avoided this bias by limiting the analysis to cases who developed gestational diabetes after week 20 of gestation. Nevertheless, there are some limitations that should be taken into account when interpreting our results. In particular, filled prescriptions might not represent the actual use of these drugs. Therefore, it is possible that we overestimated the exposure and underestimated the impact of ICS and of LABA on gestational diabetes. In addition, our definition of gestational diabetes was not formally validated. For this reason, the OR could be underestimated owing to non-differential misclassification bias. Despite these limitations, the prevalence of gestational diabetes in our study (8%) is consistent with the prevalence reported in the literature and in our country, supporting the validity of our outcome definition. Some risk factors for gestational diabetes, such as ethnicity, obesity before pregnancy, weight gain, and familial history of gestational diabetes, were not measured and may cause residual confounding if these risk factors are also associated with the use of ICS and LABA. Also, our study population consists of women with public drug insurance and it might be incorrect to generalize the results to women with high socioeconomic status. Finally, the indications for the anti-asthmatic drugs may also introduce

residual confounding because higher ICS doses or the addition of a LABA to an ICS are likely to be prescribed to patients with more severe or difficult-to-control asthma. However, this confounding may only occur if asthma severity or control are associated with an increased risk of gestational diabetes, and conflicting results have been reported regarding this potential association. For example, a previous meta-analysis³⁵ reported a higher risk of gestational diabetes in women with moderate to severe asthma compared with women with mild asthma (crude relative risk [RR] 1.19, 95% CI 1.06 to 1.33). By contrast, we previously reported that asthma severity and control were not associated with the risk of gestational diabetes (aOR [95% CI]) for comparisons of moderate versus mild asthma (0.91 [95% CI 0.72 to 1.15]), severe versus mild asthma (1.07 [95% CI 0.75 to 1.53]), and controlled versus uncontrolled asthma (1.06 [0.89 to 1.25]). Furthermore, the results of the secondary analyses performed in this study, in which we compared alternative treatments prescribed to mothers with similar levels of asthma severity to minimize confounding by indication, were null and similar to those obtained in the primary analyses.

Consistent with our results, Tata *et al*¹⁴ reported that the risk of gestational diabetes in women who filled an ICS prescription for asthma in the year before pregnancy was no greater than that in women without asthma (aOR 1.05 [95% CI 0.79 to 1.41]). However, this aOR should be interpreted cautiously because ICS exposure was measured before pregnancy and the control group comprised non-asthmatic women. Moreover, the authors reported a prevalence of gestational diabetes of only 0.6%, which suggests that the identification of cases was incomplete. Therefore, it is likely that the OR was underestimated owing to this information bias, if non-differential between cases and controls. Alexander *et al*¹⁵ reported that women who used inhaled or systemic steroids with or without another type of anti-asthmatic drug during pregnancy were not at greater risk of gestational diabetes compared with pregnant women without asthma (aOR 2.5 [95% CI 0.6 to 10.6]). Again, this OR should be interpreted with caution because the control group comprised

women without asthma, inhaled and oral corticosteroids were combined, and corticosteroid use was assessed throughout pregnancy. Therefore, the authors could not guarantee that the women were exposed before the outcome, and the estimate was based on just two exposed cases of gestational diabetes. In addition, one study, involving patients outside of pregnancy,³⁶ revealed that the risk of new-onset type 2 diabetes was higher among current users of an ICS (adjusted relative risk 1.34 [95% CI 1.29 to 1.39]) and among women using > 500 µg of ICS per day in fluticasone equivalents versus < 500 µg/day (adjusted RR [95% CI]; 1.18 [1.06 to 1.31]), 500 to 999 µg/day (1.30 [1.25 to 1.35]), and ≥ 1000 µg/day (1.64 [1.52 to 1.76]). We found no other publications in which the authors examined the risk of gestational diabetes associated with the use of a LABA during pregnancy. However, two studies^{16 17} performed by our group reported a higher prevalence of gestational diabetes among women with asthma who were exposed to a LABA than those were not exposed during pregnancy (14.5% versus 9.5% and 17.0% versus 7.6%). However, these studies were not designed to investigate the association between exposure to a LABA and gestational diabetes. Moreover, the reported comparisons are likely to be biased by the level of asthma severity because LABA users, who are usually also exposed to an ICS, were compared with women who did not use a LABA, resulting in a mix of women who were exposed and unexposed to an ICS.

Our results provide further evidence for the safety of LABA in combination with low ICS doses during pregnancy as well as moderate to high doses of ICS as we found no associations with higher incidences of gestational diabetes. Thus, we recommend that the current international guidelines Global Initiative for Asthma (GINA) be maintained for the treatment of asthma in adults prioritizing the addition of LABA over an increased dose of ICS when a low ICS dose is insufficient to control asthma symptoms. However, this study may have residual confounding bias due to

asthma severity and more studies are needed to examine the impact of higher ICS doses on the risk of gestational diabetes in women with asthma.

Contributors: All authors were involved in the study design. VB, LB and AF were involved in the data analysis. VB and LB worked on the first draft manuscript and all authors revised the manuscript. All authors had full access to the study data and can take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Funding: This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research. The funders of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the report, or the decision to submit the article for publication.

Competing interests: All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare that LB have support from the Canadian Institutes for Health Research for the submitted work; LB reports grants and personal fees from AstraZeneca and from GlaxoSmithKline outside the submitted work; MFB reports grants and personal fees from Novartis and from AstraZeneca, outside the submitted work and VB, ER and AF have nothing to disclose.

Ethical approval: The study protocol was approved by the Research and Ethics Committee of the Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal and the The Commission d'accès à l'information du Québec authorized the use of and linked the information between the databases.

Data-sharing: No additional data available.

Transparency declaration: LB affirms that the manuscript is an honest, accurate, and transparent account of the study being reported; that no important aspects of the study have been omitted; and that any discrepancies from the study as planned (and, if relevant, registered) have been explained.

Exclusive license: The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, a worldwide licence to the Publishers and its licensees in perpetuity, in all forms, formats and media (whether known now or created in the future), to i) publish, reproduce, distribute, display and store the Contribution, ii) translate the Contribution into other languages, create adaptations, reprints, include within collections and create summaries, extracts and/or, abstracts of the Contribution and convert or allow conversion into any format including without limitation audio, iii) create any other derivative work(s) based in whole or part on the on the Contribution, iv) to exploit all subsidiary rights to exploit all subsidiary rights that currently exist or as may exist in the future in the Contribution, v) the inclusion of electronic links from the Contribution to third party material where-ever it may be located; and, vi) licence any third party to do any or all of the above. All research articles will be made available on an Open Access basis. The terms of such Open Access shall be governed by a Creative Commons licence—details as to which Creative Commons licence will apply to the research article are set out in our worldwide licence referred to above.

REFERENCES

1. Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;**26**(1):29-62.
2. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;**115**(1):34-46.
3. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999;**96**(5):513-23.
4. Philipson LH. beta-Agonists and metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 2002;**110**(6 Suppl):S313-7.
5. Blais L, Kettani FZ, Forget A. Associations of maternal asthma severity and control with pregnancy complications. *J Asthma* 2014;**51**(4):391-8.
6. Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JMaternFetal Neonatal Med* 2013.

7. Mendola P, Laughon SK, Mannisto TI, et al. Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol* 2013;**208**(2):127.e1-8.
8. Murphy V, Namazy J, Powell H, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011.
9. Macmullen NJ, Shen JJ, Tymkow C. Adverse maternal outcomes in women with asthma versus women without asthma. *Appl Nurs Res* 2010;**23**(1):e9-e13.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013;**36 Suppl 1**:S67-74.
11. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Prev Chronic Dis* 2014;**11**:E104.
12. He XJ, Qin FY, Hu CL, Zhu M, Tian CQ, Li L. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? *Arch Gynecol Obstet* 2015;**291**(4):729-35.
13. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;**373**(9677):1773-9.
14. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;**175**(10):991-7.
15. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;**92**(3):435-40.
16. Cossette B, Forget A, Beauchesne MF, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax* 2013.
17. Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;**91**(11):937-47.
18. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**(8):999-1009.
19. Blais L, Lemiere C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;**15**(4):245-52.
20. Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting beta(2)-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**(1):123-30.
21. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemiere C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax* 2015;**70**(7):647-52.

22. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemiere C. Is drug insurance status an effect modifier in epidemiologic database studies? The case of maternal asthma and major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015.
23. Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. Identifying patients with physician-diagnosed asthma in health administrative databases. *Can Respir J* 2009;**16**(6):183-8.
24. Flanders WD, Eldridge RC, McClellan W. A nearly unavoidable mechanism for collider bias with index-event studies. *Epidemiology* 2014;**25**(5):762-4.
25. Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;**37 Suppl 1**:S168-83.
26. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update). Secondary Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update) 2015.
27. Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics* 1984;**40**(1):63-75.
28. Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**(6):1229-34.e4.
29. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol* 2008;**121**(6):1379-84, 84.e1.
30. Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne MF, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007;**62**(7):581-7.
31. Donald A, Donner A. Adjustments to the Mantel-Haenszel chi-square statistic and odds ratio variance estimator when the data are clustered. *Stat Med* 1987;**6**(4):491-9.
32. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;**42**(1):121-30.
33. Lin IF, Lai MY, Chuang PH. Analysis of matched case-control data with incomplete strata: applying longitudinal approaches. *Epidemiology* 2007;**18**(4):446-52.
34. Flanders WD, Eldridge RC, McClellan W. A nearly unavoidable mechanism for collider bias with index-event studies. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2014;**25**(5):762-4.
35. Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;**27**(9):934-42.
36. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;**123**(11):1001-6.

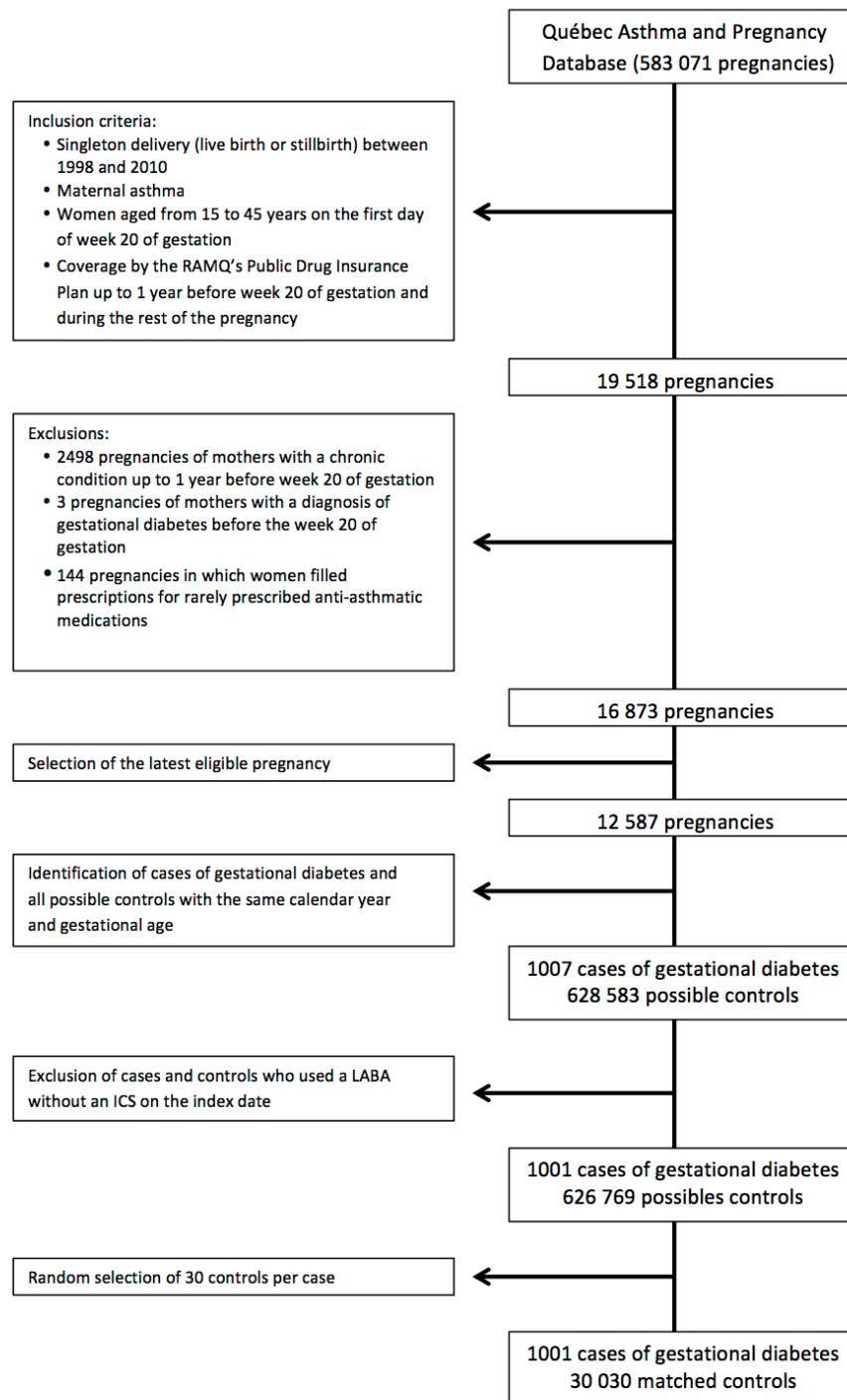


Fig. 1. Selection of cases and controls from a cohort of pregnant women with asthma

Table 1. Subject characteristics

	Cases with gestational diabetes (n = 1001)	Matched controls (n = 30 030)	<i>P</i> value
Sociodemographic variables			
Delivery in the previous 10 years	634 (63.3)	18 710 (62.3)	0.505
Maternal age on the first day of week 20 of gestation (years)			
< 18	13 (1.3)	571 (1.9)	< 0.001
18 to 34	812 (81.1)	26 907 (89.6)	
35 to 45	176 (17.6)	2552 (8.5)	
Area of residence in the year before pregnancy			
Urban	799 (79.8)	23 749 (79.1)	0.532
Rural	189 (18.9)	5754 (19.2)	
Missing	13 (1.3)	527 (1.8)	
Recipients of last-resort financial assistance up to 1 year before week 20 of gestation	451 (45.1)	12 282 (40.9)	0.008
Asthma-related variables			
Severity of asthma in the year before week 20 of gestation			
Mild	853 (85.2)	26 272 (87.5)	0.095
Moderate	105 (10.5)	2717 (9.1)	
Severe	43 (4.3)	1041 (3.5)	
Events between conception and week 20 of gestation			
≥ 1 hospitalization for asthma	3 (0.3)	103 (0.3)	0.817
≥ 1 emergency department visit for asthma	50 (5.0)	1266 (4.2)	0.228
≥ 1 filled prescription of oral corticosteroids	35 (3.5)	932 (3.1)	0.482
Uncontrolled asthma	298 (29.8)	7918 (26.4)	0.016
≥ 1 respiratory physician visit	32 (3.2)	722 (2.4)	0.109
Maternal health-related variables			
Placental related diseases between conception pregnancy and week 20 of gestation	10 (1.0)	164 (0.6)	0.059
Events up to 1 year before week 20 of gestation			
Emergency department visits or hospitalization unrelated to asthma			
0 time	421 (42.1)	13 656 (45.5)	0.039
1 time	266 (26.6)	7047 (23.5)	
≥ 2 times	314 (31.4)	9327 (31.1)	
Infertility	58 (5.8)	953 (3.2)	< 0.001
Depression	167 (16.7)	3857 (12.8)	< 0.001
Polycystic ovarian syndrome	3 (0.3)	16 (0.1)	0.002
History of clinically relevant diseases up to 10 years before the current pregnancy			
Gestational diabetes	195 (19.5)	992 (3.3)	< 0.001

Gestational hypertension	75 (7.5)	1023 (3.4)	< 0.001
Cesarean delivery	95 (9.5)	1768 (5.9)	< 0.001

Values are *n* (%)

Table 2. Odds ratios for gestational diabetes according to the use of inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists prescribed on the index date^a

Use of an ICS without a LABA on the index date	Cases of gestational diabetes (n = 963)	Matched controls (n = 29 143)	cOR (95% CI)	aOR (95% CI) ^b
Not used	824 (85.6)	25 414 (87.2)	Reference	Reference
Low ICS dose (< 251 μ g/day) ^c	78 (8.1)	2366 (8.1)	1.02 (0.80 to 1.29)	0.95 (0.74 to 1.23)
Medium ICS dose (251 to 500 μ g/day)	38 (4.0)	922 (3.2)	1.27 (0.91 to 1.78)	1.14 (0.80 to 1.64)
High ICS dose (> 500 μ g/day)	23 (2.4)	441 (1.5)	1.61 (1.06 to 2.45)	1.13 (0.71 to 1.81)
LABA use among users of ICS on the index date	Cases of gestational diabetes (n = 177)	Matched controls (n = 4616)	cOR (95% CI)	aOR (95% CI) ^d
No	139 (78.8)	3729 (80.8)	Reference	Reference
Yes	38 (21.5)	887 (19.2)	1.15 (0.80 to 1.66)	0.99 (0.69 to 1.44)

Values are n (%) or OR (95% CI).

cOR: crude odds ratio; CI: confidence interval; aOR: adjusted odds ratio; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting β 2-agonist.

^aThe index date is defined as the date of occurrence of gestational diabetes for cases and the date of selection for controls.

^bAdjusted for the variables listed in Table 1.

^cDoses are given in fluticasone equivalents.

^dAdjusted for the variables listed in Table 1 and the ICS dose on the index date.

Table 3. Odds ratios for gestational diabetes associated with alternative treatments prescribed on the index date^a

Exposure on the index date	Cases of gestational diabetes (n = 52)	Matched controls (n = 1328)	cOR (95% CI)	aOR (95% CI) ^b
Low ICS dose (< 251 µg/day) ^c with a LABA	14 (26.9)	406 (30.6)	Reference	Reference
Medium ICS dose (251 to 500 µg/day) without a LABA	38 (73.1)	922 (69.4)	1.20 (0.64 to 2.24)	1.28 (0.64 to 2.56)
Exposure on the index date	Cases of gestational diabetes (n = 38)	Matched controls (n = 748)	cOR (95% CI)	aOR (95% CI) ^d
Medium ICS dose (251 to 500 µg/day) with a LABA	15 (39.5)	305 (40.9)	Reference	Reference
High ICS dose (> 500 µg/day) without a LABA	23 (60.5)	441 (59.1)	1.06 (0.54 to 2.07)	0.96 (0.48 to 1.92)

Values are n (%) or OR (95% CI).

cOR: crude odds ratio; CI: confidence interval; aOR: adjusted odds ratio; ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting β₂-agonist.

^aThe index date is defined as the date of occurrence of gestational diabetes for cases and the date of selection for controls.

^bAdjusted for the variables listed in Table 1 except for maternal age, hospitalization for asthma and polycystic ovarian syndrome.

^cDoses are given in fluticasone equivalents.

^dAdjusted for variables listed in Table 1 except maternal age, history of gestational hypertension, polycystic ovarian syndrome and placental diseases

5.2 Résultats supplémentaires

Les associations entre les caractéristiques des patients et le DG n'ont pas été incluses dans l'article soumis pour publication (voir Tableau 24). Les caractéristiques les plus associées avec le DG sont un antécédent de DG (aOR=7,08; IC 95 % : 5,99-8,38), le syndrome des ovaires polykystiques (aOR=5,64; IC 95 % : 1,64-19,41) et l'âge maternel entre 35 et 45 ans (aOR=3,03; IC 95 % : 1,71 - 5,38). De plus, les aOR trouvés dans cette étude correspondent avec celles de la littérature scientifique (voir Tableau 13 de la section 2.4).

Également, les résultats des analyses de sensibilité n'ont pas été inclus dans l'article soumis pour publication. La première analyse de sensibilité consistait à comparer les mesures d'association en modifiant l'entrée dans la cohorte au début de la grossesse afin d'observer l'impact du biais d'évènement index sur nos résultats (voir Tableau 25). On peut observer une augmentation de la majorité des OR bruts et ajustés lorsque les cas de DG sont sélectionnés à partir du début de la grossesse par rapport à une sélection à partir de la 20^e semaine de grossesse. Ceci nous indique la possibilité qu'il y ait un facteur protecteur inconnu et non mesuré de l'avortement qui est aussi un facteur de risque du DG ou un facteur de risque inconnu et non mesuré de l'avortement qui est aussi un facteur protecteur du DG biaisant à la hausse l'association avec le DG lorsque les femmes sont sélectionnées au début de la grossesse.

La deuxième analyse de sensibilité était une comparaison entre une exposition à la date index et une exposition entre la 20^e semaine de grossesse et la date index (voir Tableau 26). Une diminution des OR bruts et ajustés a été observée pour la majorité des associations avec une exposition entre la 20^e semaine de grossesse et la date index en comparaison avec les associations

avec une exposition mesurée à la date index seulement. Une exposition entre la 20^e semaine de grossesse et la date index sous-estime probablement l'exposition aux CSI et aux BALA puisqu'il s'agit d'une exposition moyenne tandis que l'exposition à la date index est plus représentative de l'exposition proche de la survenue du DG. La diminution des OR observés avec une exposition entre la 20^e semaine de grossesse et la date index était donc attendue.

Finalement, la troisième analyse de sensibilité était la mesure de la probabilité de recevoir chaque dose de CSI à la date index pour chaque femme de l'analyse (Voir Tableau 27). Les probabilités de recevoir chacun des traitements étaient très faibles, et ce même pour le traitement que la femme a reçu à la date index. Ainsi, on ne peut pas dire que les évaluations effectuées dans ce mémoire des associations entre les doses de CSI et le risque de DG soient des analyses causales puisqu'une des hypothèses de base n'est pas respectée.

Tableau 24 : Association entre les caractéristiques des patients et le diabète gestationnel

Caractéristiques, n (%)	Cas de DG (n=1001)	Témoins appariés (n=30 030)	aOR (IC 95%)
Variables sociodémographiques			
Accouchement dans les 10 années précédente	634 (63,3)	18 710 (62,3)	1,05 (0,92-1,2)
Âge maternel au premier jour de la 20 ^e semaine de grossesse			
< 18	13 (1,3)	571 (1,9)	Référence
18-34	812 (81,1)	26 907 (89,6)	1,33 (0,76 – 2,31)
35-45	176 (17,6)	2552 (8,5)	3,03 (1,71 - 5,38)
Lieu de résidence dans l'année précédant la grossesse			
Urbain	799 (79,8)	23 749 (79,1)	Référence
Rural	189 (18,9)	5754 (19,2)	0,98 (0,83-1,15)
Manquant	13 (1,3)	527 (1,8)	0,73 (0,42-1,27)
Prestataire de l'aide financière de dernier recours dans l'année précédant la 20 ^e semaine de grossesse	451 (45,1)	12 282 (40,9)	1,19 (1,05-1,34)
Variables reliées à l'asthme			
Sévérité de l'asthme dans l'année précédant la 20 ^e semaine de grossesse			
Légère	853 (85,2)	26 272 (87,5)	Référence
Modérée	105 (10,5)	2717 (9,1)	1,19 (0,97-1,47)
Sévère	43 (4,3)	1041 (3,5)	1,27 (0,93-1,74)
Événements entre le début de la grossesse et la 20 ^e semaine de grossesse			
≥ 1 hospitalisation pour l'asthme	3 (0,3)	103 (0,3)	0,87 (0,28-2,77)
≥ 1 visite à l'urgence pour l'asthme	50 (5,0)	1266 (4,2)	1,20 (0,89-1,60)
≥ 1 prescription servie de corticostéroïde oral	35 (3,5)	932 (3,1)	1,13 (0,80-1,60)
Asthme non-maîtrisé	298 (29,8)	7918 (26,4)	1,18 (1,03-1,36)
≥ 1 consultation avec un pneumologue	32 (3,2)	722 (2,4)	1,34 (0,93-1,92)
Variables reliées à la santé de la mère			
Maladies reliées au placenta entre le début de la grossesse et la 20 ^e semaine de grossesse	10 (1,0)	164 (0,6)	1,84 (0,97-3,50)
Événements dans l'année précédant la 20 ^e semaine de grossesse			
Nombre de visite à l'urgence ou d'hospitalisation non reliée à l'asthme			
0	421 (42,1)	13 656 (45,5)	Référence
1	266 (26,6)	7047 (23,5)	1,22 (1,05-1,43)
≥ 2	314 (31,4)	9327 (31,1)	1,09 (0,94-1,27)
Infertilité	58 (5,8)	953 (3,2)	1,88 (1,43-2,46)
Dépression	167 (16,7)	3857 (12,8)	1,36 (1,14-1,61)
Syndrome des ovaires polykystiques	3 (0,3)	16 (0,1)	5,64 (1,64-19,41)
Antécédent de conditions médicales dans les 10 années précédant la grossesse courante			
Diabète gestationnel	195 (19,5)	992 (3,3)	7,08 (5,99-8,38)
Hypertension gestationnelle	75 (7,5)	1023 (3,4)	2,30 (1,80-2,94)
Accouchement par césarienne	95 (9,5)	1768 (5,9)	1,68 (1,35-2,08)

DG: diabète gestationnel; aOR: rapport de cotes ajusté; IC 95 %: intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 25 : Analyse de sensibilité comparant le risque de diabète gestationnel selon le moment d'entrée dans la cohorte

	Cohorte débutant à la 20 ^e semaine de grossesse				Cohorte débutant au début de la grossesse			
Exposition à la date index	Cas de DG n (%)	Témoins appariés n (%)	OR brut (IC 95%)	OR ajusté (IC 95%)	Cas de DG n (%)	Témoins appariés n (%)	OR brut (IC 95%)	OR ajusté (IC 95%)
Utilisation de CSI sans BALA	n=963	n=29 143			n=1 064	n=32 298		
Aucune utilisation	824 (85,6)	25 414 (87,2)	Référence	Référence	886 (83,3)	27 751 (85,9)	Référence	Référence
Faible dose	78 (8,1)	2 366 (8,1)	1,02 (0,80-1,29)	0,95 (0,74-1,23)	110 (10,3)	3 129 (9,7)	1,10 (0,90-1,35)	1,02 (0,82-1,26)
Moyenne dose	38 (4,0)	922 (3,2)	1,27 (0,91-1,78)	1,14 (0,80-1,64)	43 (4,0)	925 (2,9)	1,46 (1,07-1,99)	1,31 (0,93-1,84)
Haute dose	23 (2,4)	441 (1,5)	1,61 (1,06-2,45)	1,13 (0,71-1,81)	25 (2,4)	493 (1,5)	1,59 (1,06-2,39)	1,21 (0,76-1,91)
Utilisation de BALA parmi les utilisatrices de CSI	n=177	n=4 616			n=226	n=5 609		
Non	139 (78,8)	3729 (80,8)	Référence	Référence			Référence	Référence
Oui	38 (21,5)	887 (19,2)	1,15 (0,80-1,66)	0,99 (0,69-1,44)	48 (21,2)	1 062 (18,9)	1,16 (0,83-1,60)	1,05 (0,75-1,48)
Options de traitement	n=52	n=1 328			n=59	n=1 448		
Faible dose de CSI avec un BALA	14 (26,9)	406 (30,6)	Référence	Référence	16 (27,1)	523 (36,1)	Référence	Référence
Moyenne dose de CSI sans BALA	38 (73,1)	922 (69,4)	1,20 (0,64-2,24)	1,28 (0,64-2,56)	43 (72,9)	925 (63,9)	1,52 (0,85-2,72)	1,69 (0,88-3,24)
Options de traitement	n=38	n=746			n=42	n=811		
Moyenne dose de CSI avec un BALA	15 (39,5)	305 (40,9)	Référence	Référence	17 (40,5)	318 (39,2)	Référence	Référence
Haute dose de CSI sans BALA	23 (60,5)	441 (59,1)	1,06 (0,54-2,07)	0,96 (0,48-1,92)	25 (59,5)	493 (60,8)	0,95 (0,50-1,80)	0,68 (0,33-1,40)

DG : diabète gestationnel; OR : rapport de cotes; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; CSI : corticostéroïdes inhalés; BALA : β 2-agonistes à longue durée d'action.

Tableau 26 : Analyse de sensibilité comparant la période de mesure d'exposition

Exposition	Exposition à la date index				Exposition entre la 20 ^e semaine de grossesse et la date index			
	Cas de DG n (%)	Témoins appariés n (%)	OR brut (IC 95%)	OR ajusté (IC 95%)	Cas de DG n (%)	Témoins appariés n (%)	OR brut (IC 95%)	OR ajusté (IC 95%)
Utilisation de CSI sans BALA	n=963	n=29 143			n=952	n=28 908		
Aucune utilisation	824 (85,6)	25 414 (87,2)	Référence	Référence	753 (79,1)	23 594 (81,6)	Référence	Référence
Faible dose	78 (8,1)	2 366 (8,1)	1,02 (0,80-1,29)	0,95 (0,74-1,23)	149 (15,7)	4 052 (14,0)	1,15 (0,96-1,38)	1,06 (0,86-1,29)
Moyenne dose	38 (4,0)	922 (3,2)	1,27 (0,91-1,78)	1,14 (0,80-1,64)	35 (3,7)	915 (3,2)	1,20 (0,85-1,69)	1,04 (0,71-1,50)
Haute dose	23 (2,4)	441 (1,5)	1,61 (1,06-2,45)	1,13 (0,71-1,81)	15 (1,6)	347 (1,2)	1,35 (0,81-2,28)	0,98 (0,55-1,72)
Utilisation de BALA parmi les utilisatrices de CSI	n=177	n=4 616			n=249	n=6 466		
Non	139 (78,8)	3729 (80,8)	Référence	Référence			Référence	Référence
Oui	38 (21,5)	887 (19,2)	1,15 (0,80-1,66)	0,99 (0,69-1,44)	50 (20,1)	1 152 (17,8)	1,16 (0,84-1,59)	1,03 (0,75-1,41)
Options de traitement	n=52	n=1 328			n=53	n=1 544		
Faible dose de CSI avec un BALA	14 (26,9)	406 (30,6)	Référence	Référence	18 (34,0)	629 (40,7)	Référence	Référence
Moyenne dose de CSI sans BALA	38 (73,1)	922 (69,4)	1,20 (0,64-2,24)	1,28 (0,64-2,56)	35 (66,0)	915 (59,3)	1,34 (0,75-2,39)	1,45 (0,75-2,80)
Options de traitement	n=38	n=746			n=40	n=700		
Moyenne dose de CSI avec un BALA	15 (39,5)	305 (40,9)	Référence	Référence	25 (62,5)	353 (50,4)	Référence	Référence
Haute dose de CSI sans BALA	23 (60,5)	441 (59,1)	1,06 (0,54-2,07)	0,96 (0,48-1,92)	15 (37,5)	347 (49,6)	0,61 (0,32-1,18)	0,42 (0,18-0,99)

DG : diabète gestationnel; OR : rapport de cotes; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; CSI : corticostéroïdes inhalés; BALA : β 2-agonistes à longue durée d'action.

Tableau 27 : Probabilité d'avoir pris chaque niveau de dose de CSI à la date index pour chaque femme

Probabilité de traitement (%)	Femmes n'ayant aucune utilisation de CSI (n=26 238)	Femmes utilisant une faible dose de CSI (n=2 444)	Femmes utilisant une moyenne dose de CSI (n=960)	Femmes utilisant une haute dose de CSI (n=464)
Aucune utilisation de CSI				
Moyenne (écart-type)	-0,08 (0,85)	-1,10 (1,14)	-1,17 (1,24)	-1,77 (1,30)
Étendue	-4,15;10,89	-4,03;0,91	-3,95;1,06	-4,15;0,93
Faible dose de CSI				
Moyenne (écart-type)	0,67 (0,82)	1,58 (0,95)	1,47 (1,03)	1,81 (1,04)
Étendue	-10,60;3,71	-1,64;3,66	-2,60;3,26	-1,09;3,55
Moyenne dose de CSI				
Moyenne (écart-type)	0,00 (0,70)	0,74 (0,94)	0,92 (1,02)	1,38 (1,05)
Étendue	-11,12;3,04	-1,68;3,29	-1,27;3,12	-1,08;3,09
Haute dose de CSI				
Moyenne (écart-type)	0,02 (0,92)	0,93 (1,36)	1,23 (1,48)	2,12 (1,55)
Étendue	-11,80;5,93	-1,14;5,12	-1,14;4,66	-1,06;5,93

CSI : corticostéroïdes inhalés.

CHAPITRE 6 : Discussion

L'asthme est l'une des maladies chroniques les plus fréquentes chez les femmes enceintes et peut causer des problèmes médicaux importants pour le fœtus et la mère.^{1 5-7 42} Les lignes directrices sur la gestion de l'asthme pendant la grossesse du groupe américain NAEPP recommandent de traiter la maladie à l'aide de CSI et de BALA puisqu'il est considéré que l'asthme mal maîtrisé est plus néfaste que les effets secondaires des médicaments antiasthmiques.² L'asthme a été démontré comme un facteur de risque du DG⁵⁻⁷, complication qui peut avoir de sérieux impacts sur la santé de la mère et du fœtus¹¹⁻¹⁵. Il est donc primordial d'identifier les risques et les bénéfices des médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme pendant la grossesse afin que les médecins puissent prescrire ces traitements de manière optimale, c'est-à-dire en obtenant une bonne maîtrise de l'asthme maternel tout en minimisant les effets secondaires. Toutefois, seulement six études recensées dans la littérature scientifique ont mesuré la proportion de DG à la suite d'une prise de CSI et de BALA et la majorité de ces études souffraient de limites méthodologiques importantes. Le but de ce mémoire était donc de fournir un apport significatif à la littérature scientifique sur l'innocuité des CSI et des BALA pendant la grossesse par rapport au risque de DG.

Ce chapitre comporte une comparaison des résultats observés dans ce mémoire avec ceux des études antérieures publiées dans la littérature scientifique, les forces et les faiblesses méthodologiques de l'étude, ainsi qu'une conclusion. Les informations se retrouvant dans ce chapitre peuvent également se retrouver dans la section discussion de l'article (5.1), mais elles sont rapportées dans ce chapitre de manière plus complète et exhaustive.

6.1 Comparaison avec les études antérieures

6.1.1 *Effet de l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pendant la grossesse sur le risque de diabète gestationnel*

Aucune étude publiée dans la littérature scientifique n'a trouvé d'association avec le DG chez les femmes enceintes asthmatiques utilisant des CSI.^{19 20 115 116} Par contre, ces études comportaient des limites méthodologiques rendant leurs résultats difficilement interprétables. Entre autres, puisque l'asthme est un facteur de risque du DG, un groupe de comparaison composé de femmes non-asthmatiques peut surestimer la mesure de l'effet. Également, mesurer l'exposition aux CSI pendant toute la grossesse est sous-optimal, car ça ne permet pas de s'assurer que les femmes ont été exposées avant la survenue du DG, sous-estimant ainsi les associations étudiées. Finalement, un manque de puissance statistique ainsi que l'absence d'inférence statistique ne permettent pas de conclure sur la base des résultats présentés. Donc, notre étude avait pour but d'évaluer le risque de DG associé à une exposition aux CSI pendant la grossesse en essayant de minimiser les biais présents dans les études antérieures. Nos résultats sont concordants avec ceux trouvés dans la littérature scientifique ne trouvant aucune association entre la prise de CSI pendant la grossesse et le risque de DG, et ce pour chacune des doses de CSI étudiées (faible dose de CSI : aOR=0,95; IC 95 % : 0,74-1,23, moyenne dose de CSI : aOR=1,14; IC 95 % : 0,80-1,64 et haute dose : aOR=1,13; IC 95 % : 0,71-1,81).

6.1.2 Effet de l'utilisation de β 2-agonistes à longue action pendant la grossesse sur le risque de diabète gestationnel

Aucune étude publiée dans la littérature scientifique n'a spécifiquement été conduite pour analyser l'impact de l'utilisation de BALA pendant la grossesse sur le risque de DG. Trois études publiées ont observé une proportion plus grande de DG chez les femmes enceintes asthmatiques utilisant des BALA pendant la grossesse que chez les femmes asthmatiques n'utilisant pas de BALA^{22 21 116}. Cependant, puisque le but de ces études n'était pas d'évaluer le risque de DG, aucune inférence statistique pour cette association n'a été effectuée. De plus, l'exposition a été mesurée pendant toute la grossesse dans deux études^{22 116} ce qui ne permet pas d'assurer que les femmes aient été exposées avant la survenue du DG. Aussi, les comparaisons rapportées pouvaient être biaisées par le niveau de sévérité de l'asthme puisque les femmes utilisant des BALA prennent habituellement des CSI. Puisqu'aucune étude n'avait évalué l'association entre l'utilisation de BALA pendant la grossesse et le risque de DG, le but de notre étude était d'évaluer cette association tout en minimisant les risques de biais. Nous n'avons observé aucun risque accru de DG à la suite d'une exposition aux BALA chez les femmes asthmatiques pendant la grossesse (aOR=0,99; IC 95 % : 0,69-1,44).

6.2 Forces méthodologiques

Les avantages méthodologiques de ce mémoire sont énumérés et discutés dans la section suivante.

Devis de l'étude

Puisqu'aucune grossesse se terminant avant la 20^e semaine n'était disponible dans la banque

de donnees AGQ, nous avons exclu les grossesses qui ont développé le DG avant la 20^e semaine de grossesse afin de minimiser le biais associé à un évènement index.¹²⁶ Un tel biais serait survenu si les cas qui ont développé le DG avant la 20^e semaine de grossesse étaient inclus dans l'analyse et si l'utilisation de CSI et de BALA était associée avec l'interruption de la grossesse avant la 20^e semaine. En effet, si l'utilisation de ces médicaments était une cause de l'interruption de la grossesse, les cas de DG étant survenus avant la 20^e semaine de grossesse parmi les femmes qui ont accouché après la 20^e semaine de grossesse, auraient moins de chances d'être exposés aux CSI et aux BALA, résultant en une sous-estimation de l'effet.¹²⁶ Donc, nous avons diminué l'effet de ce biais en limitant l'analyse aux cas de DG qui sont survenus après la 20^e semaine de grossesse et en mesurant l'exposition aux CSI et aux BALA après la 20^e semaine de grossesse.

Définition de l'asthme

Une des faiblesses de l'utilisation des banques de données administratives pour mener une étude épidémiologique est la validité incertaine des diagnostics s'y trouvant. Cependant, pour identifier l'asthme chez les femmes enceintes, nous avons utilisé une définition validée dans la province de l'Ontario à l'aide des dossiers médicaux.¹²⁵ Les diagnostics d'asthme se trouvant dans le fichier des services médicaux de la banque de données de la RAMQ ont également été validés pour identifier l'asthme.¹²⁰ Ainsi, nous avons pu minimiser l'impact d'une identification biaisée des femmes asthmatiques qui aurait pu sous-estimer la mesure de l'effet pour les associations d'intérêt.

Groupes de comparaison

Les femmes enceintes asthmatiques utilisant des BALA ou des CSI pendant la grossesse ont été comparées à des femmes enceintes asthmatiques n'utilisant pas ces médicaments. Ainsi,

l'effet délétère de l'asthme sur le risque de DG ne venait pas biaiser les associations étudiées en surestimant l'impact des médicaments antiasthmatiques sur la survenue du DG. Cependant, l'ajout d'un BALA ou une augmentation de la dose de CSI peut être relié à une sévérité plus grande de la maladie. Ainsi, si la sévérité de l'asthme était associée au risque de DG, la comparaison entre les femmes utilisant ou n'utilisant pas les médicaments serait biaisée par celle-ci. Par contre, lors de la revue de la littérature scientifique, les biais et le manque d'information ne nous permettaient pas de conclure sur l'association entre la sévérité de la maladie et le risque de DG.

Exposition aux médicaments

Biais de mémoire

En utilisant la banque de données de la RAMQ pour obtenir les informations sur les médicaments achetés en pharmacie communautaire, nous avons pu éviter un biais de mémoire et ainsi, mesurer l'utilisation des médicaments antiasthmatiques de manière objective. En effet, il a été possible d'obtenir des informations complètes et précises telles que la quantité et la dose de médicaments et la durée des ordonnances sur une longue période de temps, et ce indépendamment de l'issue.

Période d'exposition

L'exposition aux médicaments a été mesurée à la date index, c'est-à-dire à la date de survenue du DG pour les cas et à la date de sélection pour les témoins. Lors de l'analyse de sensibilité, nous avons observé qu'une exposition entre la 20^e semaine de grossesse et la date index sous-estime l'impact des CSI et des BALA puisqu'il s'agit d'une exposition moyenne tandis que l'exposition à la date index est plus représentative de l'exposition proche de la survenue du DG. Ainsi, nous avons évité une sous-estimation de l'effet des médicaments sur le risque de DG en utilisant une exposition à la date index.

Ajustement pour des variables confondantes

Un ajustement dans les analyses statistiques a été effectué pour les facteurs de risque du DG se mesurant à l'aide des banques de données administratives afin de minimiser le biais de confusion. De plus, l'analyse a également été ajustée pour des variables reliées à l'asthme telles que la sévérité et la maîtrise de l'asthme mesurées à l'aide d'un index validé.¹³⁰

Limitation du biais de confusion dû à la maîtrise ou la sévérité de l'asthme

Afin de limiter le biais de confusion dû à la maîtrise et la sévérité de l'asthme, nous avons d'abord effectué des analyses ajustées pour ces variables à l'aide d'index validés à partir des dossiers médicaux.¹³⁰ Ces index sont basés sur les lignes directrices canadiennes en asthme³³ et permettent de mesurer la sévérité et la maîtrise de l'asthme à l'aide des banques de données administratives du Québec. Par la suite, nous avons effectué des analyses complémentaires qui comparaient des traitements administrés à des femmes avec un niveau de sévérité d'asthme similaire. Ces analyses n'ont également trouvé aucune association entre la prise de CSI et de BALA pendant la grossesse et le risque de DG.

Taille de l'échantillon

En utilisant deux banques de données administratives du Québec, il a été possible d'analyser un plus grand nombre de femmes enceintes asthmatiques qui ont développé le DG en comparaison avec les deux études antérieures construites afin d'évaluer le risque de DG à la suite d'une utilisation de CSI pendant la grossesse (1001 cas dans notre étude vs. 174¹⁹ et 7²⁰ dans les deux autres études).

6.3 Limites méthodologiques

Il y a certaines limites qui doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de ce mémoire.

Biais d'information

Mesure de l'issue

La définition de DG utilisée dans l'étude n'a pas été validée formellement. Une sous-identification des cas de DG non différentielle entre les femmes exposées et les femmes non exposées pourrait sous-estimer les associations entre la prise de CSI et de BALA pendant la grossesse et le risque de DG. Malgré cette limite, la prévalence de DG dans notre étude (8 %) est conforme avec la prévalence rapportée dans la littérature scientifique⁴⁷, supportant la validité de notre définition de DG.

Exposition aux médicaments

Les ordonnances remplies par les femmes ne sont pas nécessairement utilisées par celles-ci et ainsi, peuvent ne pas représenter l'utilisation réelle des médicaments prescrits. Donc, il est possible que l'exposition soit surestimée. Cependant, une étude a démontré que seulement 6 % des médicaments servis aux femmes enceintes ne sont pas consommés par celles-ci.¹³⁴ Lors de la mesure de l'exposition aux CSI, si une femme n'a pas utilisé un médicament servi, elle sera classée dans une catégorie plus haute de dose journalière de CSI que celle réellement utilisée. Lors de la mesure de l'exposition aux BALA, si une femme n'a utilisé aucune des ordonnances servies, elle sera catégorisée faussement comme exposée. Cette mesure inexacte de l'exposition aura tendance à sous-estimer l'effet des CSI et des BALA sur le risque de DG. Cette sous-estimation est par contre

minimisée par le calcul de la durée réelle des prescriptions à l'aide des renouvellements d'ordonnance. En effet, si une femme renouvelle une ordonnance, il y a de fortes chances que son ordonnance précédente ait été utilisée. Cependant, puisqu'aucune dose de BALA n'a été considérée, il est peu probable qu'une femme n'ait utilisé aucune des ordonnances de BALA remplies et que l'association entre la prise de BALA pendant la grossesse et le risque de DG soit sous-estimée. De plus, lors de la comparaison des options de traitement, la surestimation de l'exposition est présente dans les deux groupes, car des doses de CSI différentes sont comparées.

Biais de confusion

Facteurs de risque

Certains facteurs de risques comme l'ethnicité, l'obésité avant la grossesse, le gain de poids et un antécédent familial de DG n'étaient pas mesurés dans les banques de données et peuvent causer un biais de confusion résiduel si ces facteurs sont également associés avec l'utilisation de CSI et de BALA. Ceci est particulièrement vrai pour l'obésité puisque ce facteur a été associé avec un asthme plus sévère ou plus difficile à maîtriser qui requiert de plus hautes doses de CSI pour maintenir une bonne maîtrise de l'asthme.^{135 136} Ce biais de confusion résiduelle pourrait expliquer l'aOR plus grand observé pour les doses moyennes et hautes de CSI.

Sévérité et maîtrise de l'asthme

L'indication pour les médicaments antiasthmatiques pourrait aussi introduire un biais de confusion résiduelle puisque les doses plus élevées de CSI ou l'ajout d'un BALA à un CSI sont habituellement prescrits à des patientes avec un asthme plus sévère ou plus difficile à maîtriser.³ Par contre, malgré ce biais potentiel, les mesures d'association associées aux doses moyennes et hautes de CSI et à l'ajout d'un BALA sont restées basses et non statistiquement significatives, fournissant une évidence de l'innocuité des CSI et des BALA pendant la grossesse. De plus, aucune

association n'a été trouvée dans les résultats des analyses secondaires effectuées dans ce mémoire, dans lesquelles les options de traitements prescrits aux mères avec des niveaux de sévérité semblables étaient comparées.

Généralisation des résultats

Notre population à l'étude était entièrement constituée de femmes avec une couverture pour l'assurance médicaments publique. Ces femmes sont des prestataires de l'aide financière de dernier recours ou des personnes n'ayant pas accès à une assurance médicament privée à leur travail ou au travail de leur conjoint et peuvent avoir un statut socioéconomique plus bas que la majorité de la population. Alors, il pourrait être difficile de généraliser les résultats aux femmes avec un statut socioéconomique plus élevé. De plus, lors de la sélection des femmes enceintes dans la banque de données AGQ, nous n'avions pas accès aux femmes n'ayant pas accouché dans un centre hospitalier du Québec. Cependant, aucune évidence n'indique que ces femmes soient différentes de celles ayant accouché dans un centre hospitalier.

6.4 Implications cliniques

Ce mémoire fournit une contribution importante à la littérature scientifique sur l'innocuité des CSI et des BALA pendant la grossesse. En effet, aucune catégorie d'exposition testée n'était associée au risque de DG. Ainsi, ces résultats supportent les recommandations faites par les lignes directrices internationales GINA³ pour le traitement de l'asthme chez la femme enceinte soit une priorisation de l'ajout de BALA plutôt qu'une augmentation de la dose de CSI lorsqu'une faible dose de CSI n'est pas suffisante pour maîtriser l'asthme de la mère.

6.5 Perspectives futures

L'utilisation de BALA ainsi que l'utilisation des doses de CSI n'étaient pas associées au risque de DG. Par contre, les résultats pourraient ne pas être interprétables si un ajustement imparfait de la sévérité et de la maîtrise de l'asthme ou l'absence d'ajustement pour l'obésité vient biaiser la mesure de l'association. Il serait donc intéressant d'effectuer une étude dans laquelle la sévérité de l'asthme et l'obésité seraient mesurées avec des outils valides, par exemple à l'aide de l'administration de questionnaires chez les femmes enceintes asthmatiques, afin de savoir si les risques non significatifs observés dans ce mémoire peuvent être attribués aux CSI. Puisqu'il s'agit d'une des premières études évaluant l'impact des médicaments antiasthmatiques sur le risque de DG qui minimise les problèmes méthodologiques, il serait important d'effectuer de plus amples études évaluant cette association afin de pouvoir conclure sur l'innocuité des CSI et des BALA par rapport au risque de DG. Finalement, des études effectuées à l'aide d'une population incluant des femmes asthmatiques avec un plus haut statut socioéconomique et des femmes n'ayant pas accouché dans un centre hospitalier pourraient augmenter la validité externe des résultats, c'est-à-dire la capacité de généraliser les conclusions de ce mémoire à une plus grande proportion de femmes enceintes asthmatiques.

6.6 Conclusion

Nos données procurent davantage d'évidences sur la sécurité d'une prise de CSI et de BALA pendant la grossesse sur le risque de DG avec aucune association observée. Néanmoins,

pour s'assurer de l'innocuité des CSI et des BALA sur le risque de DG, des études supplémentaires avec un meilleur ajustement pour la sévérité de l'asthme et pour l'obésité sont nécessaires.

Bibliographie

1. Kwon HL, Triche EW, Belanger K, Bracken MB. The epidemiology of asthma during pregnancy: prevalence, diagnosis, and symptoms. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(1):29-62 doi:10.1016/j.iac.2005.11.002.
2. National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):34-46 doi:10.1016/j.jaci.2004.10.023.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update) 2015. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_May19.pdf.
4. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: National Asthma Education and Prevention Program; 2007. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>.
5. Blais L, Kettani FZ, Forget A. Associations of maternal asthma severity and control with pregnancy complications. *J Asthma*. 2014;51(4):391-8 doi:10.3109/02770903.2013.879880.
6. Mendola P, Laughon SK, Mannisto TI, et al. Obstetric complications among US women with asthma. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(2):127.e1-8 doi:10.1016/j.ajog.2012.11.007.
7. Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(9):934-42 doi:10.3109/14767058.2013.847080.
8. Macmullen NJ, Shen JJ, Tymkow C. Adverse maternal outcomes in women with asthma versus women without asthma. *Appl Nurs Res*. 2010;23(1):e9-e13.
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74 doi:10.2337/dc13-S067.
10. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Prev Chronic Dis*. 2014;11:E104 doi:10.5888/pcd11.130415.
11. He XJ, Qin FY, Hu CL, Zhu M, Tian CQ, Li L. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):729-35 doi:10.1007/s00404-014-3545-5.
12. Ramos GA, Hanley AA, Aguayo J, Warshak CR, Kim JH, Moore TR. Neonatal chemical hypoglycemia in newborns from pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes mellitus – the importance of neonatal ponderal index. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;25(3):267-71 doi:10.3109/14767058.2011.573828.
13. Kim SY, Sharma AJ, Callaghan WM. Gestational diabetes and childhood obesity: what is the link? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(6):376-81 doi:10.1097/GCO.0b013e328359f0f4.
14. Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol*. 2003;158(12):1148-53.
15. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-9 doi:10.1016/s0140-6736(09)60731-5.

16. Federation ID. Global Guideline: Pregnancy and diabetes 2009. Available from: https://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RTP.pdf.
17. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(5):513-23
18. Philipson LH. beta-Agonists and metabolism. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(6 Suppl):S313-7
19. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(10):991-7 doi:10.1164/rccm.200611-1641OC.
20. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998;92(3):435-40
21. Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91(11):937-47 doi:10.1002/bdra.22850.
22. Cossette B, Forget A, Beauchesne MF, et al. Impact of maternal use of asthma-controller therapy on perinatal outcomes. *Thorax*. 2013 doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203122.
23. Organisation mondiale de la Santé. Affections respiratoires chroniques. Available from: <http://www.who.int/respiratory/fr/>.
24. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *Cmaj*. 1999;161(11 Suppl):S1-61
25. Organisation mondiale de la Santé. Asthme [18 août 2015]. Available from: <http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs307/fr/>.
26. Statistique Canada. Asthme, 2011. Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2012001/article/11658-fra.htm>.
27. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(11):869-74 doi:10.1038/nri1958.
28. Gouvernement du Canada. The prevention and management of asthma in Canada. Available from: <http://publications.gc.ca/collections/Collection/H49-138-2000E.pdf>.
29. Agence de la santé publique du Canada. Asthme. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/crd-mrc/asthme-asthma-fra.php>.
30. Corrigan C. Mechanisms of asthma. *Medicine*. 36(4):177-80 doi:10.1016/j.mpmed.2008.01.008.
31. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1996;42(1):3-10 doi:10.1046/j.1365-2125.1996.03721.x.
32. Loughheed MD, Lemiere C, Dell SD, et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum--2010 Consensus Summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J*. 2010;17(1):15-24
33. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J*. 2012;19(2):127-64
34. Ingelheim B. Monographie de produit: Spirava Respimat 2015. Available from: http://www.boehringer-ingenheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_FR/documents/monographie/SpirivaRespimatPMFR.pdf.
35. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011;32(1):1-13, vii doi:10.1016/j.ccm.2010.11.001.

36. E. P. Widmaier HR, K. T. Strang. Vander, Physiologie humaine, Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme. 5e édition ed2009.
37. Lao TT, Huengsburg M. Labour and delivery in mothers with asthma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1990;35(2-3):183-90
38. Schatz M, Harden K, Forsythe A, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(3):509-17
39. Gluck J. The change of asthma course during pregnancy. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2004;26(3):171-80 doi:10.1385/CRIAI:26:3:171.
40. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: A literature review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1999;103(2, Supplement):S330-S6
doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70258-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70258-7).
41. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *Bjog.* 2011;118(11):1314-23 doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03055.x.
42. Macmullen NJ, Shen JJ, Tymkow C. Adverse maternal outcomes in women with asthma versus women without asthma. *Appl Nurs Res.* 2010;23(1):e9-e13
doi:10.1016/j.apnr.2009.03.004.
43. Sheiner E, Mazor M, Levy A, Wiznitzer A, Bashiri A. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(4):237-40
doi:10.1080/14767050500260616.
44. Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne MF, Perreault S, Forget A, Blais L. Impact of maternal asthma on perinatal outcomes: a two-stage sampling cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(3):205-14 doi:10.1007/s10654-012-9654-1.
45. Blais L, Kettani FZ, Elftouh N, Forget A. Effect of maternal asthma on the risk of specific congenital malformations: A population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(4):216-22 doi:10.1002/bdra.20651.
46. Sobande AA, Archibong EI, Akinola SE. Pregnancy outcome in asthmatic patients from high altitudes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(2):117-21
47. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Preventing Chronic Disease.* 2014;11:E104 doi:10.5888/pcd11.130415.
48. Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S168-83 doi:10.1016/j.jcjd.2013.01.044.
49. Ludford I, Scheil W, Tucker G, Grivell R. Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(3):235-41 doi:10.1111/j.1479-828X.2012.01442.x.
50. Alshami HA, Kadasne AR, Khalfan M, Iqbal SZ, Mirghani HM. Pregnancy outcome in late maternal age in a high-income developing country. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(5):1113-6 doi:10.1007/s00404-010-1821-6.
51. Hsieh TT, Liou JD, Hsu JJ, Lo LM, Chen SF, Hung TH. Advanced maternal age and adverse perinatal outcomes in an Asian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(1):21-6 doi:10.1016/j.ejogrb.2009.08.022.
52. Getahun D, Fassett MJ, Jacobsen SJ. Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):467 e1-6
doi:10.1016/j.ajog.2010.05.032.

53. Delbaere I, Verstraelen H, Goetgeluk S, Martens G, De Backer G, Temmerman M. Pregnancy outcome in primiparae of advanced maternal age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;135(1):41-6 doi:10.1016/j.ejogrb.2006.10.030.
54. Hoffman MC, Jeffers S, Carter J, Duthely L, Cotter A, Gonzalez-Quintero VH. Pregnancy at or beyond age 40 years is associated with an increased risk of fetal death and other adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(5):e11-3 doi:10.1016/j.ajog.2006.10.862.
55. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;62(2):131-7
56. Ziadeh S, Yahaya A. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265(1):30-3
57. McMahon MJ, Ananth CV, Liston RM. Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcomes. *J Reprod Med.* 1998;43(4):372-8
58. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):634-43 doi:10.1002/uog.12494.
59. Biro MA, Davey MA, Carolan M, Kealy M. Advanced maternal age and obstetric morbidity for women giving birth in Victoria, Australia: A population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(3):229-34 doi:10.1111/j.1479-828X.2012.01427.x.
60. Schneider S, Freerksen N, Rohrig S, Hoeft B, Maul H. Gestational diabetes and preeclampsia--similar risk factor profiles? *Early Hum Dev.* 2012;88(3):179-84 doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.08.004.
61. Koo YJ, Ryu HM, Yang JH, et al. Pregnancy outcomes according to increasing maternal age. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(1):60-5 doi:10.1016/j.tjog.2012.01.012.
62. Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: implications for the application of screening guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(1):26-30 doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01292.x.
63. Hosler AS, Nayak SG, Radigan AM. Stressful events, smoking exposure and other maternal risk factors associated with gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(6):566-74 doi:10.1111/j.1365-3016.2011.01221.x.
64. Anna V, van der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2288-93 doi:10.2337/dc08-1038.
65. Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, et al. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):983-90 doi:10.1097/01.aog.0000158118.75532.51.
66. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75(3):221-8
67. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2433-7
68. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1997;278(13):1078-83
69. Bo S, Menato G, Bardelli C, et al. Low socioeconomic status as a risk factor for gestational diabetes. *Diabetes Metab.* 2002;28(2):139-40
70. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *Jama.* 2002;287(19):2534-41

71. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, et al. Socio-cultural disparities in GDM burden differ by maternal age at first delivery. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117085 doi:10.1371/journal.pone.0117085.
72. Singh J, Huang CC, Driggers RW, et al. The impact of pre-pregnancy body mass index on the risk of gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(1):5-10 doi:10.3109/14767058.2012.626920.
73. Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(4):293-9 doi:10.1080/14767050802663194.
74. Walker MC, Murphy KE, Pan S, Yang Q, Wen SW. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *Bjog*. 2004;111(11):1294-6 doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00345.x.
75. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:56 doi:10.1186/1477-7827-11-56.
76. Keshavarz M, Cheung NW, Babaee GR, Moghadam HK, Ajami ME, Shariati M. Gestational diabetes in Iran: incidence, risk factors and pregnancy outcomes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;69(3):279-86 doi:10.1016/j.diabres.2005.01.011.
77. Yang H, Wei Y, Gao X, et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus in Chinese women: a prospective study of 16,286 pregnant women in China. *Diabet Med*. 2009;26(11):1099-104 doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02845.x.
78. Yasmin H, Hassan I, Vanga P, Subramaniam M, Adeghe JH. Adverse obstetric outcome in women with a history of infertility: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26(1):35-6 doi:10.1080/01443610500364012.
79. Tobias DK, Chavarro JE, Williams MA, et al. History of infertility and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective analysis of 40,773 pregnancies. *Am J Epidemiol*. 2013;178(8):1219-25 doi:10.1093/aje/kwt110.
80. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*. 2013;346:f1169 doi:10.1136/bmj.f1169.
81. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2014;51(4):609-16 doi:10.1007/s00592-014-0564-4.
82. Wang O, Nie M, Hu YY, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci*. 2012;25(4):399-406 doi:10.3967/0895-3988.2012.04.004.
83. Savona-Ventura C, Chircop M. Birth weight influence on the subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2003;40(2):101-4 doi:10.1007/s005920300013.
84. Seghieri G, Anichini R, De Bellis A, Alviggi L, Franconi F, Breschi MC. Relationship between gestational diabetes mellitus and low maternal birth weight. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1761-5
85. Egeland GM, Skjaerven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *Bmj*. 2000;321(7260):546-7
86. Williams MA, Emanuel I, Kimpo C, Leisenring WM, Hale CB. A population-based cohort study of the relation between maternal birthweight and risk of gestational diabetes mellitus in four racial/ethnic groups. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999;13(4):452-65

87. Shirazian N, Emdadi R, Mahboubi M, et al. Screening for gestational diabetes: usefulness of clinical risk factors. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(6):933-7 doi:10.1007/s00404-009-1027-y.
88. Hedderson MM, Ferrara A. High blood pressure before and during early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2008;31(12):2362-7 doi:10.2337/dc08-1193.
89. Williams MA, Qiu C, Dempsey JC, Luthy DA. Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med.* 2003;48(12):955-62
90. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, et al. Gestational diabetes mellitus in women of single gravidity in Tianjin City, China. *Diabetes Care.* 2002;25(5):847-51
91. Torloni MR, Betran AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009;10(2):194-203 doi:10.1111/j.1467-789X.2008.00541.x.
92. Gaillard R, Durmus B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):1046-55 doi:10.1002/oby.20088.
93. Dodd JM, Grivell RM, Nguyen AM, Chan A, Robinson JS. Maternal and perinatal health outcomes by body mass index category. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(2):136-40 doi:10.1111/j.1479-828X.2010.01272.x.
94. Crane JM, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Maternal and perinatal outcomes of extreme obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(7):606-11
95. Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia.* 2000;43(7):848-51
96. Jang HC, Min HK, Lee HK, Cho NH, Metzger BE. Short stature in Korean women: a contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1998;41(7):778-83 doi:10.1007/s001250050987.
97. Bowers K, Laughon SK, Kim S, et al. The association between a medical history of depression and gestational diabetes in a large multi-ethnic cohort in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(4):323-8 doi:10.1111/ppe.12057.
98. Katon JG, Russo J, Gavin AR, Melville JL, Katon WJ. Diabetes and depression in pregnancy: is there an association? *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(7):983-9 doi:10.1089/jwh.2010.2662.
99. Kozhimannil KB, Pereira MA, Harlow BL. Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers. *Jama.* 2009;301(8):842-7 doi:10.1001/jama.2009.201.
100. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(5):419-24 doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00508.x.
101. Rudra CB, Sorensen TK, Leisenring WM, Dashow E, Williams MA. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 2007;165(3):302-8 doi:10.1093/aje/kwk007.
102. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):118-24 doi:10.1016/j.ajog.2005.03.018.
103. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. *J Perinat Med.* 2005;33(6):519-23 doi:10.1515/jpm.2005.092.

104. Nkwabong E. Maternal and neonatal complications of macrosomia. *Trop Doct.* 2014;44(4):201-4 doi:10.1177/0049475514539479.
105. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2004;87(3):220-6 doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.08.010>.
106. Su J, Wang L. Research advances in neonatal hypoglycemic brain injury. *Translational Pediatrics.* 2012;1(2):108-15
107. McFadden ER, Jr., Lyons HA. Arterial-blood gas tension in asthma. *N Engl J Med.* 1968;278(19):1027-32 doi:10.1056/nejm196805092781901.
108. Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem.* 2013;114(3):525-31 doi:10.1002/jcb.24402.
109. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14(3-4):222-31 doi:10.2119/2007-00119.Tilg.
110. Docteur José Labarere. Interprétation d'une enquête épidémiologique : type d'enquête, notion de biais, causalité 2005 [22 juillet 2016]. Available from: <http://www.sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/sanpub/methodo/72/lecon72.htm>.
111. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology.* 1999;10(1):37-48
112. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 1):963-7
113. Kallen B, Otterblad Olausson P. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 1. Maternal characteristics, pregnancy and delivery complications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(4):363-73 doi:10.1007/s00228-006-0257-1.
114. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy--a population based study. *Eur J Epidemiol.* 2000;16(2):167-71
115. Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, Rey E, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with inhaled corticosteroid use for the treatment of asthma during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(4):772-7 e2 doi:10.1016/j.jaci.2010.08.018.
116. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):503-9 doi:10.1016/j.jaci.2005.05.027.
117. Régie de l'assurance maladie du Québec. Faits saillants de 2014-2015 2015. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/Pages/mission.aspx>.
118. Régie de l'assurance maladie du Québec. Assurance médicaments 2015. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/Pages/admissibilite.aspx>.
119. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(8):999-1009
120. Blais L, Lemiere C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(4):245-52 doi:10.1002/pds.1202.
121. Régie de l'assurance maladie du Québec. Banque de données ministérielles MED-ÉCHO 2016 [22 juillet 2016]. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/donnees-statistiques/sur-demande/donnees-msss/Pages/med-echo.aspx>.

122. Eltonsy S, Forget A, Beauchesne MF, Blais L. Risk of congenital malformations for asthmatic pregnant women using a long-acting beta(2)-agonist and inhaled corticosteroid combination versus higher-dose inhaled corticosteroid monotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):123-30 doi:10.1016/j.jaci.2014.07.051.
123. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemiere C. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and congenital malformations: revisiting the association in a large representative cohort. *Thorax*. 2015;70(7):647-52 doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206634.
124. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemiere C. Is drug insurance status an effect modifier in epidemiologic database studies? The case of maternal asthma and major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015 doi:10.1002/bdra.23366.
125. Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. Identifying patients with physician-diagnosed asthma in health administrative databases. *Can Respir J*. 2009;16(6):183-8
126. Flanders WD, Eldridge RC, McClellan W. A nearly unavoidable mechanism for collider bias with index-event studies. *Epidemiology*. 2014;25(5):762-4 doi:10.1097/ede.000000000000131.
127. Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics*. 1984;40(1):63-75
128. Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1229-34.e4 doi:10.1016/j.jaci.2009.09.025.
129. Blais L, Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1379-84, 84.e1 doi:10.1016/j.jaci.2008.02.038.
130. Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne MF, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax*. 2007;62(7):581-7 doi:10.1136/thx.2006.061572.
131. Donald A, Donner A. Adjustments to the Mantel-Haenszel chi-square statistic and odds ratio variance estimator when the data are clustered. *Stat Med*. 1987;6(4):491-9
132. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. 1986;42(1):121-30
133. Lin IF, Lai MY, Chuang PH. Analysis of matched case-control data with incomplete strata: applying longitudinal approaches. *Epidemiology*. 2007;18(4):446-52 doi:10.1097/EDE.0b013e318064630a.
134. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology*. 1999;60(1):33-6 doi:10.1002/(sici)1096-9926(199907)60:1<33::aid-tera9>3.0.co;2-x.
135. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy*. 2006;61(1):79-84 doi:10.1111/j.1398-9995.2005.00953.x.
136. Baffi CW, Winnica DE, Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Research and Practice*. 2015;1(1):1-7 doi:10.1186/s40733-015-0001-7.